FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1911-1912 Nos 31 Bis 984

ÉTUDE

SUR LA

SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 20 Juillet 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Alfred-Émile LEGRIS

Né à Valleroy (Meurthe-et-Moselle), le 13 février 1882.

Chef de Clinique Médicale
Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Moniteur d'Anatomie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM	SPILLMANN	professeur...	*Président.*
	SIMON	professeur...	*Juges.*
	RICHON	agrégé.....	
	LUCIEN	agrégé.....	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1911-1912 N^os 31 — 984

ÉTUDE

SUR LA

SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 20 Juillet 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Alfred-Émile LEGRIS

Né à Valleroy (Meurthe-et-Moselle), le 13 février 1882.

Chef de Clinique Médicale
Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Moniteur d'Anatomie.

ACAD. LYO. NAT. BIBL.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SPILLMANN	professeur...	*Président.*
SIMON	professeur...	*Juges.*
RICHON	agrégé.....	
LUCIEN	agrégé.....	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

1912

FACULTE DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. GROSS, O ✻, I ✪.
Assesseur : M. WEISS, ✻, I ✪.
Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, ✻, I ✪, NICOLAS, I ✪, PRENANT, I ✪, BERNHEIM, O ✻, I ✪.

Professeurs.

Clinique chirurgicale	M. GROSS, O ✻, I ✪.
Physique médicale	M. CHARPENTIER ✻, I ✪
Médecine opératoire	M. CHRÉTIEN, I ✪
Clinique chirurgicale	M. WEISS ✻, I ✪.
Chimie médicale et toxicologie	M. GARNIER, I ✪.
Clinique médicale	M. SPILLMANN, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERRGOTT ✻, I ✪.
Hygiène	M. MACÉ, I ✪.
Clinique médicale	M. SCHMITT, I ✪.
Physiologie	M. MEYER, ✻, I ✪.
Pathologie gén. et Pathologie interne.	M. SIMON, I ✪
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, I ✪.
Clinique ophtalmologique	M. ROHMER, I ✪.
Médecine légale	M. PARISOT, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, I ✪.
Histologie	M. BOUIN, I ✪.
Anatomie descriptive	M. ANCEL, A ✪.
Anatomie pathologique	M. HOCHE, I ✪.

Professeurs-adjoints.

Clinique d'électrothérapie (1)	M. GUILLOZ, ✻, I ✪.
Pathologie externe	M. VAUTRIN, I ✪.

Chargés de Cours complémentaires.

Clinique des maladies des vieillards	M. ETIENNE, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, A ✪, agrégé libre.
Accouchements	M. SCHUHL, I ✪, agrégé libre.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie (1)	M. FRŒLICH, I ✪, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie (1)	M. JACQUES, I ✪, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires (1)	M. ANDRÉ, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	M. PARIS, I ✪.
Médecine opératoire	M. MICHEL, I ✪, agrégé.
Thérapeutique et Matière médicale	M. ZILGIEN, I ✪, agrégé libre.

Agrégés en exercice

MM. GUILLOZ, ✻, I ✪.
LAMBERT, I ✪.
RICHON, A ✪.
G. GROSS, A ✪.
FRUHINSHOLZ, A ✪.

MM. COLLIN, A ✪.
DUFOUR, A ✪.
SENCERT, A ✪.
ROBERT, A ✪.

MM. BUSQUET.
LUCIEN, A ✪.
BINET.
PERRIN, A ✪.

Agrégés libres

MM. REMY, A ✪, FÉVRIER, O ✻, I ✪, ETIENNE, I ✪, ZILGIEN, I ✪, FRŒLICH, I ✪. SCHUHL, I ✪, JACQUES, I ✪, ANDRÉ, I ✪, MICHEL, I ✪, L. SPILLMANN, A ✪.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✻, Ⓜ, I ✪, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET A MA FIANCÉE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A mon Président de thèse :
Monsieur le Professeur P. SPILLMANN
Professeur de Clinique médicale
Associé national de l'Académie de Médecine

Il m'est infiniment doux, mon cher Maître, de vous offrir ce modeste travail que vous avez inspiré, et de vous témoigner ainsi ma respectueuse affection et ma profonde gratitude. C'est vous qui avez fait toute mon éducation médicale, puisque j'ai eu l'honneur d'être successivement votre stagiaire (1904-05), votre externe (1906-07), votre interne (1909-10) et enfin, depuis bientôt deux ans, votre Chef de Clinique.

Soyez assuré que votre Souvenir, comme vos leçons et vos conseils, restera toujours gravé dans mon cœur.

A Monsieur le Professeur SIMON
Professeur de Pathologie interne et de Pathologie générale

qui a bien voulu m'aider de ses conseils et de son expérience au cours de mes travaux au Laboratoire de Pathologie expérimentale ; témoignage de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GROSS
Doyen de la Faculté de Médecine
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur
(Internat (1907-1908)

A Monsieur le Professeur HAUSHALTER
(Internat 1908-09)

A Monsieur le Professeur honoraire BERNHEIM
(Externat (1906-07)

A Monsieur le Professeur WEISS
(Externat 1905-06)

A Monsieur le Professeur agrégé FROELICH
(Externat (1905-06)

A Messieurs les Professeurs agrégés :
Louis SPILLMANN, RICHON, LUCIEN, FRUHINSHOLZ, PERRIN

A TOUS MES MAITRES ET AMIS
de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Nancy

INTRODUCTION

Lors de la retentissante communication que firent sur la syphilis expérimentale Roux et Metchnikoff, à l'Académie de Médecine, le 28 juillet 1903, M. le Professeur Fournier clôturait la discussion en ces termes remplis d'espoir : « Quels nouveaux, quels splendides horizons nous ouvrirait la probabilité d'inoculer la syphilis aux animaux, c'est-à-dire la possibilité d'étudier sur eux cent problèmes divers, à commencer par les problèmes si palpitants de thérapeutique, d'immunisation, de vaccination, etc... Car peut-être bien sommes-nous, grâce à mes deux collègues, à l'aurore d'une découverte qui, comme il en est sorti déjà plusieurs fois de la Maison de Pasteur, sont, non pas seulement un honneur insigne pour la science, mais un grand bienfait pour l'humanité. »

Ce sont des pensées de même ordre qu'avait suggérées à notre Maître, M. le Professeur Spillmann, la lecture d'un article de Uhlenhuth et Mulzer, publié par la *Deutsche Medizinische Wochenschrift,* en jan-

vier 1911. Dans ce travail, le lapin était considéré, au moins à l'égal du singe, comme très apte à contracter la syphilis. Il offrait, disait-on, un terrain particulièrement approprié à l'inoculation du *Treponema pallidum*, lequel, par des passages successifs, gagnait en virulence et arrivait ainsi à provoquer, non seulement des lésions spécifiques localisées, et ceci presque à coup sûr, mais encore assez souvent une infection généralisée.

Il s'agissait là de travaux connus en France seulement dans quelques laboratoires spéciaux. A Nancy, ils n'avaient, pour ainsi dire, pas retenu l'attention, ou n'avaient éveillé que de la suspicion, et jamais recherches n'avaient été entreprises à la Faculté sur un pareil sujet.

Frappé de son importance, et envisageant tout le parti qu'on pourrait tirer de la transmission de la syphilis à un animal aussi commun que le lapin, notre Maître nous suggéra de vérifier les assertions des auteurs allemands et d'étudier cette question si pleine d'intérêt.

Nous acceptâmes avec empressement d'en faire le sujet de notre thèse.

Grâce à l'obligeance de M. le Professeur Simon, qui nous admit à travailler, sous sa direction, au laboratoire de Pathologie expérimentale ; grâce à l'aide de M. le Professeur agrégé Louis Spillmann, qui nous ouvrit le Service des maladies vénériennes à la Maison de Secours, nous commencions nos inoculations le 10 mars 1911.

Notre but n'était pas seulement de refaire les

expériences des deux savants allemands ; nous pensions aussi qu'il y aurait, pour les laboratoires, un précieux avantage à posséder des animaux syphilitiques à si bon compte. Jusqu'à ces derniers temps, en effet, l'étude de la syphilis expérimentale n'était réservée qu'à des Instituts spéciaux, riches et bien dotés, qui pouvaient employer comme animaux d'expérience les singes anthropoïdes. Or, un chimpanzé ne coûte pas moins de 1.000 à 1.500 francs. Par contre, si le lapin prenait réellement la syphilis, c'était l'expérimentation, dans le domaine de la syphiligraphie, mise à la portée de tous. C'était la possibilité d'étudier les questions si intéressantes de l'hérédité et de l'immunisation, le moyen d'élucider le mode de généralisation de l'infection à tout l'organisme, de saisir sur le vif la production des lésions, non seulement sur le territoire cutané ou muqueux, mais encore dans les organes profonds, dans les systèmes circulatoires et nerveux. Il nous semblait aussi que la préparation de l'antigène nécessaire pour pratiquer la réaction de Wassermann pourrait être de la sorte singulièrement facilitée, de même que l'étude des divers agents employés dans le traitement de la syphilis. Enfin, au point de vue du diagnostic, sans aller avec Uhlenhuth et Mulzer jusqu'à faire du lapin, pour le diagnostic de la syphilis, presque le pendant du cobaye pour celui de la tuberculose, nous entrevoyions la possibilité, grâce à lui, d'identifier dans certains cas les spirochètes douteux reconnus par l'ultramicroscope. Malheureusement nous n'avons pu réaliser complètement ce vaste programme que

nous nous étions tracé au début de notre thèse. Les nombreux tâtonnements que nous avons dû faire avant d'aboutir à des succès d'inoculation nous ont empêché de mener à bien tous nos projets, et ce n'est, en quelque sorte, que la préface des travaux que nous avions l'intention d'entreprendre, que nous présentons aujourd'hui. Mais nous n'avons pas renoncé à l'étude des questions, si pleines d'intérêt, que nous venons de mentionner et nous ne désespérons pas de les mener à bonne fin.

Commencées le 10 mars, nos expériences n'ont abouti au succès qu'après une année de recherches, après plus de cinquante inoculations négatives sur une trentaine d'animaux.

La cause de ce long retard se trouve à la fois et dans une insuffisance de technique et dans une insuffisance d'examen des résultats obtenus. Aussi pour éviter pareille perte de temps aux chercheurs qui voudront s'engager dans la même voie, préciserons-nous au long les modes d'inoculation qui nous paraissent devoir fournir les meilleurs résultats.

Si nous n'avons rien innové dans ce domaine, nous pensons cependant nécessaire de signaler de légers détails qui, négligés, peuvent ou s'opposer à la réussite d'une inoculation, ou empêcher de reconnaître un succès obtenu.

Notre travail comprend deux parties :

La première est une mise au point de la question à l'aide des travaux entrepris avant nous sur la syphilis du lapin.

Ces travaux ont été publiés surtout à l'étranger, et

en particulier en Allemagne, comme on pourra s'en convaincre en voyant notre bibliographie, que nous avons faite aussi complète que le permettaient les matériaux dont nous disposions. Ils émanent d'un petit nombre de chercheurs, mais qui poussent activement l'étude de cette question, quelquefois même, semble-t-il, avec un enthousiasme exubérant. Nous pensons, d'après notre modeste expérience, que l'on aurait tort de croire très communs tous les résultats publiés, et que, nombre de ceux-ci, dus au hasard, ne sont et ne resteront longtemps encore que des exceptions.

Aussi après avoir lu et traduit la plupart des publications, n'avons-nous surtout insisté que sur les faits qui nous ont paru définitivement acquis.

Dans une deuxième partie nous rapportons nos recherches personnelles. Lassé par des insuccès répétés, nous nous étions adressé, mais en vain, à l'étranger, notamment aux professeurs Uhlenhuth et Hoffmann, pour obtenir un virus déjà habitué au lapin ; celui de l'Institut Pasteur, le seul que nous ayons pu voir, à Paris (1), grâce à M. Levaditi, provenait de M. Truffi, et ne pouvait être cédé. Néanmoins nous avons pu réussir avec nos seules ressources, et nous espérons, grâce au matériel dont nous disposons pouvoir mener à bien nos autres travaux.

(1) Je tiens à remercier ici, tout particulièrement M. Lévy Bing, médecin de Saint-Lazare, qui a bien voulu m'ouvrir son laboratoire et me permettre d'y inoculer deux animaux dont l'un avec succès (L. n° 31).

CHAPITRE PREMIER

Historique

Il serait fastidieux et sans aucune utilité de rapporter les nombreuses expériences qui, depuis longtemps, ont été faites pour transmettre la syphilis aux animaux les plus divers (grenouille, salamandre, pigeon, rat, cobaye, lapin, chat, chien, porc, cheval, etc...). Si rares, si imprécis ou tellement contradictoires furent les résultats obtenus, que jusqu'à ces dernières années, on regardait la vérole comme une maladie propre à l'espèce humaine. Pourtant depuis une trentaine d'années, deux animaux, le porc et le singe, avaient plus particulièrement retenu l'attention des syphiligraphes.

En 1882, Martineau et Hamonic avaient obtenu, en effet, chez un porcelet, une induration du fourreau, suivie d'une éruption papuleuse sur le ventre. Mais les expérimentateurs qui suivirent n'observèrent plus que des éruptions maculo-papuleuses ; en 1902,

Neisser n'obtint qu'un seul résultat sur dix-huit porcs, et encore n'osa-t-il pas en affirmer la nature spécifique.

Les expériences faites sur le singe par Klebs (1872), Martineau et Hamonic (1882), Sperck (1886 à 1888), Nicolle (1893), ne réussissent pas davantage à entraîner la conviction des syphiligraphes. L'ère de la syphilis expérimentale ne commence donc qu'en 1903, avec Roux et Metchnikoff, qui purent enfin démontrer, de façon indiscutable, la possibilité d'inoculer la syphilis aux singes anthropoïdes.

La découverte par Schaudinn, en 1905, de l'agent pathogène de la maladie, donne à l'expérimentation un nouvel essor ; toute une phalange de chercheurs se mettent résolument à l'œuvre, et on démontre, coup sur coup, que les singes inférieurs, le lapin, le cobaye, le chien, la brebis peuvent réagir au *Treponema pallidum*.

De tous ces animaux le lapin paraît un des plus réceptibles au virus syphilitique. Nous allons retracer rapidement les diverses étapes franchies par l'expérimentation syphilitique chez cet animal. Dès 1818, Velpeau avait tenté sur lui des inoculations qui demeurèrent sans succès. Puis, en 1844, Auzias-Turenne prétendit avoir pu lui communiquer la vérole ainsi qu'à divers animaux, notamment au chat. Il ne réussit à éveiller chez ses contemporains qu'une sceptique ironie.

En 1881, P. Haensell annonça qu'il était parvenu à provoquer des lésions syphilitiques chez le lapin, en injectant dans la chambre antérieure de l'œil le

contenu visqueux d'une gomme non ulcérée. Il constata, après une incubation de vingt-cinq jours, le développement d'une iritis et un état trouble de l'humeur aqueuse. Une semaine plus tard apparaissaient sur la moitié inférieure de l'iris, quatre petites granulations gris-rougeâtre, qui aboutirent, en trois à quatre semaines, à la formation d'un pannus épais. L'animal cachectisé mourut six mois après, et l'on trouva le foie et les poumons infiltrés de petits noyaux assez durs, formés de cellules rondes, de cellules épithélioïdes polynucléaires plus grandes, et de quelques cellules géantes. Inoculés à un autre lapin ces produits déterminèrent des lésions généralisées semblables.

Dans une deuxième et une troisième expérience, Haensell inocula dans la chambre antérieure des produits de plaques muqueuses anales et de chancre du prépuce non encore ulcéré. Après une légère réaction de début qui dura quelques jours, les deux animaux présentèrent des signes d'iritis au bout d'un mois d'incubation. Mais on ne retrouva que chez un seul au niveau du foie les noyaux précédemment décrits.

Ces expériences ne furent pas continuées et tombèrent dans l'oubli jusqu'en 1905, où John Siegel et Walther Schulze les reprirent. Ils utilisèrent comme matériel d'inoculation un syphilome récemment extirpé et finement broyé, du sang de malade en pleine roséole, une macération de plaques muqueuses hypertrophiques triturées dans une égale quantité de glycérine et d'eau. Au bout d'une semaine environ apparurent, dans presque tous les cas (vingt-six lapins), de

petits nodules iriens qui s'accrurent progressivement, atteignirent en trois semaines leur maximum, pour régresser ensuite plus ou moins rapidement, pendant que se produisaient des manifestations secondaires de la peau (papules ou grosses ulcérations) ; dans toutes ces altérations, on retrouvait le *Cytorrhyctes luis* que Siegel et Schulze prétendaient être l'agent causal de la syphilis.

Des *Macacus Rhesus,* inoculés avec les organes internes de ces lapins, auraient présenté constamment des manifestations syphilitiques primaires ou secondaires.

Un peu longuement peut-être, nous avons rapporté toutes ces expériences pour montrer combien elles sont contradictoires et dans la durée d'incubation, et dans l'évolution des lésions, et à quel point elles diffèrent des résultats obtenus par les expérimentateurs qui suivirent.

Celles de Siegel et de Schulze sont tombées dans un juste discrédit, en raison même de l'exagération des résultats obtenus (manifestations secondaires d'emblée), et de la faillite du *Cytorrhyctes luis* qui n'a plus été retrouvé. Nous ne saurions non plus partager l'opinion de Levaditi qui, à la suite de Neisser et Schucht, veut considérer comme tout à fait probantes les expériences de Haensell. En effet, on n'a plus retrouvé, depuis lui, les fameux noyaux du foie et de la rate, et tout permet de supposer qu'il s'agissait là de lésions tuberculeuses.

C'est donc bien à Bertarelli que revient le mérite d'avoir démontré le premier, au début de 1906, par

des expériences méthodiques et précises, la transmissibilité de la syphilis au lapin ; il put, en effet, déceler, dans les lésions cornéennes obtenues, la présence du *Spirochæte pallida*, grâce à l'imprégnation des tissus morbides par le nitrate d'argent (méthode de Volpino). Recueillant de la sérosité de lésion primaire par raclage, il l'injecta, à l'aide d'une seringue de Pravaz, dans la chambre antérieure de l'œil, et ce n'est qu'après soixante-neuf jours que survinrent des ulcères de la cornée. L'œil, énucléé le soixante-douzième jour, contenait de très nombreux spirochètes. La moitié de ses inoculations environ furent suivies de succès. Après une légère réaction, de quelques jours, due au traumatisme, l'œil ne présentait aucune lésion pendant cinq à six semaines, puis se développait une kératite parenchymateuse, souvent accompagnée d'iritis.

Depuis cette communication de Bertarelli, une foule de travaux ont paru sur le même sujet. C'est d'abord Scherber et Von Benedeck qui provoquent des kératites parenchymateuses et des iritis en enfouissant de petites parcelles de tissu syphilitique dans la chambre antérieure de l'œil, mais sans y retrouver le *Spirochete pallida*. Un fragment de la cornée malade, inoculé au *Macacus Rhesus*, ne put donner que des lésions sans caractères nettement positifs.

Greef et Clausen confirment les résultats obtenus par Bertarelli et observent que le spirochète se trouve dans les coupes faites parallèlement à la cornée, et non dans celles qui lui sont perpendiculai-

res. Ils expliquent ce fait par la disposition des fentes lymphatiques dans le tissu propre. On leur objecta, à cette époque, qu'il s'agissait, non de microorganismes, mais de très fines arborisations nerveuses ou de petites lignes de ciment interlamellaires imprégnées par le nitrate d'argent, objection dénuée de fondement, aujourd'hui que l'ultramicroscope a montré la présence du *Spirochæte pallida*.

Hoffmann, après de profondes scarifications cornéennes suivies de frictions faites avec du matériel syphilitique, vit plusieurs fois se produire des macules sans inflammation. Une fois seulement, il put trouver des spirochètes dans une petite infiltration grise de la cornée.

Entre temps, Parodi avait démontré, à l'Académie de Médecine de Turin (14 juin 1906), la possibilité de transmettre la syphilis au testicule du lapin en partant de matériel humain.

Krauss et Volk, Mühlens arrivent à reproduire, à l'aide d'adénopathies inguinales spécifiques, des kératites parenchymateuses, mais sans réussir à les inoculer au singe.

En 1907, Schucht ne parvient pas davantage à provoquer des lésions oculaires en inoculant dans l'œil du lapin des produits chancreux prélevés sur le singe. Par contre, il réussit à produire des kératites et des iritis avec les ganglions inguinaux de sujets en période secondaire. Cependant Bertarelli en partant d'une kératite parenchymateuse de lapin était parvenu à inoculer plusieurs lapins par passages successifs, et toute une série d'animaux : singes, chiens,

cobayes. Ces expériences furent confirmées la même année par Tomaszewski, Clausen, Galli Valério et Véra Salomon, Hoffmann et Bruning, qui arrivèrent au même résultat.

Mühlens montre que la kératite parenchymateuse peut aussi se développer chez le lapin par inoculation de suc frais d'organes d'hérédo-syphilitiques. Passant dans le domaine pratique, Uhlenhuth et Hoffmann étudient sur le lapin syphilisé l'action préventive de l'atoxyl.

En 1908, Levaditi et Yamanouchi démontrent que la pullulation des spirochètes dans la cornée est antérieure à l'apparition des lésions macroscopiques. Ils constatent la récidive d'une kératite spécifique, cent treize jours après une première atteinte qui avait complètement guéri. Enfin, ils provoquent chez un lapin un chancre du prépuce par l'inoculation d'un fragment de kératite suivant le procédé des poches sous-épidermiques.

En employant le même tissu cornéen, Ossola arrivait à un résultat semblable par inoculation dans la peau des bourses d'un lapin. Après un mois d'incubation, il lui fut possible de constater au point inoculé une lésion qui, par sa physionomie et la coexistence d'une adénopathie inguinale correspondante, ressemblait en tous points à un accident initial de syphilis humaine. Dans cette lésion, il put déceler la présence de nombreux spirochètes.

Huit mois après des inoculations oculaires, Grouven constate chez le lapin des lésions de syphilis généralisée. Ces accidents secondaires furent caractéri-

sés par une chute de poils, un dépérissement général, de la dyspnée, des rhagades aux ailes du nez et des syphilides papuleuses du prépuce, avec présence de spirochètes.

D'ailleurs, cette dissémination du virus spécifique dans tout l'organisme du lapin est démontrée encore par Neisser, qui produit chez les singes des syphilomes très nets, en leur inoculant de la rate et de la moelle de lapins atteints d'orchite syphilitique.

Simonelli tente d'utiliser, avec quelque succès, comme antigène dans la W. R., des fragments de kératites parenchymateuses.

L'année 1909 n'amène pas de découvertes importantes dans le domaine de la syphilis expérimentale.

Truffi, Tomaszczewski confirment l'efficacité de la méthode sous-scrotale d'Ossola ; ils étudient le mécanisme de l'immunité et les résultats fournis par la W. R. chez le lapin.

Le fait saillant de l'année, c'est la culture du tréponème, culture impure, il est vrai, réussie par Schereschewsky de Moscou.

Aussitôt tout l'effort se porte de ce côté. Arnheim, Levaditi et Stanesco, Mühlens obtiennent des cultures impures et difficiles à conserver. Mühlens, le premier, réussit à isoler en cultures pures le *Spirochæte pallida*.

Uhlenhuth et Mulzer, en 1910, s'adonnent tout spécialement à l'étude de la syphilis expérimentale du lapin, et arrivent à produire des lésions de syphilis généralisée par inoculations intraveineuses ou cardiaques d'un matériel rendu très virulent par des

passages successifs. Brückner et Galasesco obtiennent, chez le lapin, des orchites syphilitiques par des injections intra-testiculaires de cultures impures de spirochètes, à l'encontre de l'opinion de Schereschewsky et Mühlens, qui admettaient la perte de virulence des spirochètes cultivés.

Mais l'année suivante, toujours avec des cultures impures, Sowade provoque chez le lapin une infection syphilitique généralisée. Cependant ce fait, ainsi que celui de Brückner, était sujet à caution à cause des nombreux agents microbiens qui souillaient les cultures employées.

Aussi Noguchi, en cultivant dans le vide le *Spirochæte pallida* provenant de lapins, a pu produire, chez cet animal, des lésions testiculaires syphilitiques.

Hoffmann parvint au même résultat en cultivant des spirochètes humains. Enfin Sowade reproduit des manifestations de syphilis généralisée à l'aide de ces cultures pures.

Il semble donc bien maintenant que le *Spirochæte pallida* est l'agent pathogène de la syphilis. Il ne manquerait plus qu'un chaînon, à la longue suite de preuves accumulées ces dernières années, pour le démontrer définitivement et de manière irréfutable : ce serait la production de lésions syphilitiques chez l'homme, à l'aide de cultures pures de provenance animale.

CHAPITRE II

Le matériel d'inoculation. — Sa virulence suivant son origine et sa nature.

Le matériel syphilitique dont on se sert pour l'expérimentation, provient toujours de l'homme ; mais pour mettre un peu d'ordre dans l'étude que nous allons en faire, nous envisagerons successivement :

1° Le virus humain provenant d'une syphilis acquise ou héréditaire.

2° Le virus syphilitique animal provenant de lapins ou d'autres animaux déjà inoculés.

3° Le virus syphilitique provenant de cultures plus ou moins pures de tréponèmes.

Nous verrons enfin ce qu'il faut conclure de cette étude

I. — Produits syphilitiques d'origine humaine.

A. — *Syphilis acquise.*

1° MANIFESTATIONS CUTANÉES ET MUQUEUSES.

A la période *primaire,* le tréponème existe pour ainsi dire d'une façon constante, en plus ou moins grande abondance, dans les chancres spécifiques du début. Mais la clinique n'avait pas attendu la découverte de Schaudinn, pour reconnaître la grande infectiosité de cet accident initial.

Il fut même un temps où il était seul regardé comme capable de contaminer un individu sain (Ricord, 1844). Aussi, voyons-nous la plupart des expérimentateurs utiliser des produits chancreux, avant même qu'on connût l'agent causal de la syphilis. Sur la nature des résultats obtenus, le doute subsistera toujours. Il en fut de même chez le lapin, jusqu'en 1906, où Bertarelli établit sans conteste l'inoculabilité à cet animal. Depuis, nombre d'expérimentateurs ont pu vérifier ses résultats.

Les produits chancreux sont les plus fréquemment utilisés pour provoquer la syphilis chez le lapin, et telle est leur infectiosité, que certains expérimentateurs obtiennent avec eux des succès d'inoculation dans des proportions variant de 30 à 70 0/0.

A la période *secondaire*, le *Treponema pallidum* a pu être retrouvé dans toutes les variétés de syphilides, maculeuses et papuleuses ; exceptionnellement, il est vrai, dans la roséole, mais en grande abondance dans les syphilides papuleuses. La sérosité et même le sang, retirés par grattages, ponctions, scarifications, avec ou sans aspiration (pipettes, ventouses), au niveau de la plupart de ces éléments si divers, ont pu produire, chez le lapin, des accidents syphilitiques évidents ; ainsi en témoignent les recherches de nombreux syphiligraphes, parmi lesquels nous citerons Scherber qui, dès 1906, prétend avoir obtenu deux kératites avec un fragment d'une papule de l'avant-bras.

Ce sont surtout les syphilides papulo-érosives, en particulier les papules humides hypertrophiques de la région ano-génitale, qui fournissent souvent les meilleurs résultats. Nous avons vu, en certains cas, dans leur sérosité, recueillie par aspiration et diluée dans une goutte de sérum, des spirochètes se mouvoir par milliers. D'ailleurs, Rollet avait montré, il y a longtemps, à l'encontre de Ricord, les propriétés éminemment contagieuses de la sanie provenant de toute lésion secondaire suintante, quelle qu'elle soit. Ce sont des produits de cette nature qui nous ont seuls donné des résultats d'inoculation bien caractérisés, mais à condition d'aller chercher le tréponème dans l'intimité des tissus, où il se cantonne de préférence, et sur les éléments où les microbes de la suppuration n'ont pas encore agi depuis trop long-

temps. On sait, en effet, grâce aux études microbiologiques et histopathologiques des lésions cutanées syphilitiques, qu'il y a un certain antagonisme entre la présence du *Treponema pallidum* et la pullulation des agents d'infection banale.

Enfin les produits *tertiaires* furent longtemps regardés comme dépourvus de virulence et incapables de transmettre la syphilis par contagion. Avant la période expérimentale, ces données étaient admises sans conteste par la plupart des cliniciens, et les recherches de Salomon sur des macaques, en 1904, semblèrent les confirmer.

Mais ses expériences, reprises et mieux conduites par Finger et Landsteiner, en 1905, aboutirent à un résultat diamétralement opposé. Ce succès fut confirmé par Neisser en 1906. Rappelons à ce sujet que les expériences de Haensell, tenues pour positives par Neisser, furent faites chez le lapin avec le contenu visqueux d'une gomme non ulcérée. Depuis, des expériences assez nombreuses sont venues confirmer la notion désormais acquise de la virulence des produits tertiaires, mais à la condition de s'adresser à des lésions en période de formation. Elle cesse dès que se produit la dégénérescence gommeuse des tissus ; les tréponèmes se localisent alors dans la paroi infiltrée de la gomme, et bientôt disparaissent. D'ailleurs ils sont très difficiles à mettre en évidence à la période tertiaire, et ce fait explique bien la rareté relative des infections cliniques, à cette phase de la maladie. Au moment où les lésions pourraient être dangereuses, elles sont profondes, recouvertes de

peau, et quand le produit gommeux arrive à nécroser celle-ci et à sortir au dehors, il a, en général, perdu toute sa virulence.

2° ADÉNOPATHIES.

Hoffmann, le premier, prouva en 1906, par des inoculations au singe, que les glandes lymphatiques de l'homme contiennent un virus actif, avant même quelquefois que le chancre soit assez développé pour permettre un diagnostic certain. Ce résultat était prévu, car, dès le mois de mai 1905, il avait montré avec Schaudinn la présence du *Treponema pallidum* dans les ganglions inguinaux.

Finger et Landsteiner constatent à leur tour le pouvoir infectieux, non seulement des glandes lymphatiques régionnaires, mais même des ganglions situés loin du chancre initial (ganglion cubital dans un cas de chancre de la verge). La syphilis expérimentale a donc permis de réaliser l'inoculation de la vérole avec des ganglions soit satellites du chancre, soit généralisés ; et ce fait apporte une preuve de plus en faveur de l'extension du virus spécifique par voie lymphatique. Mais ce sont néanmoins les ganglions de l'adénopathie primitive qui fournissent la meilleure matière d'inoculation, et, dès 1906, Schucht utilise avec succès des ganglions inguinaux tout récemment enlevés à des patients en puissance de syphilis primaire ou secondaire. On peut procéder

aussi en ponctionnant les ganglions, et en insufflant avec la pipette le suc ainsi obtenu. Mais il semble que l'inoculation des fragments de tissu lymphatique donne de meilleurs résultats. C'est ainsi que Mühlens obtint en cinq semaines une kératite parenchymateuse, chez un lapin, par inoculation intra-cornéenne d'un bubon syphilitique.

3° SANG.

Les premières expériences d'inoculation de sang de syphilitiques furent faites sur l'homme. Nous ne citerons que pour mémoire celles de Waller (1850), de l'Anonyme du Palatinat (1856) et surtout de Pellizari (1862). Elles montrèrent que le sang des syphilitiques, à condition d'être utilisé à une période assez rapprochée de l'accident primaire, peut transmettre la syphilis à des sujets sains. Ces constatations fournies par des inoculations humaines, demeurées heureusement rares, furent confirmées, en 1906, par Hoffmann qui expérimenta sur le singe. Les succès obtenus furent beaucoup moins fréquents que ceux donnés par les manifestations cutanéo-muqueuses ou ganglionnaires. Tout récemment Uhlenhuth et Mulzer, en injectant à des lapins, en plein testicule, soit du sang prélevé par ponction du bras, et défibriné aseptiquement par agitation avec des perles de verre, soit du sérum stérile obtenu par centrifugation, ont pu déterminer des orchites syphilitiques diffuses ou circonscrites, bien que l'examen microscopique du

sang employé n'ait pas montré de spirochètes. Par contre, on n'a pu encore déterminer, que nous sachions, de manifestations locale ou générale, par inoculations de sang de malades à la période tertiaire.

Incontestablement virulent à certaines époques de la maladie, le sang ne l'est donc pas d'une façon constante et, de fait, l'examen microscopique ne décèle le tréponème dans le torrent sanguin, que d'une façon passagère et avec la plus grande difficulté. On ne l'y trouve guère qu'au moment où abandonnant son principal foyer de pullulation il est entraîné ailleurs pour engendrer de nouvelles lésions.

4° LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

Jusqu'à présent il ne semble pas que ce liquide ait donné des inoculations positives chez le lapin.

Thibierge et Ravaut tentèrent, mais sans succès, d'inoculer le culot de centrifugation de liquide céphalo-rachidien pris chez des syphilitques secondaires ou héréditaires.

D'autres expérimentateurs, comme Rosenberger, Widal, ne furent pas plus heureux. Pourtant, dans un cas, Hoffmann put transmettre la syphilis au singe avec le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint de syphilides papuleuses confluentes. Depuis, Dohi et Tanaka publient un cas de plus, obtenu dans les mêmes conditions, avec présence démontrée de *Treponema pallidum* dans le liquide inoculé; Gaucher et Merle, dans une communication à l'Académie des

Sciences 1909, rapportent l'observation d'un malade mort de syphilis cérébrale et présentant à l'autopsie des tréponèmes dans le liquide céphalo-rachidien.

Ce fait implique la possibilité de réussir à inoculer des lapins, à condition d'agir sur des quantités suffisantes de liquide.

5° SÉCRÉTIONS DIVERSES.

Les expériences faites avec les divers produits de sécrétion fournis par les syphilitiques n'ont, jusqu'à présent, été tentées que par un petit nombre de chercheurs. Les résultats qu'elles ont donnés ont été peu encourageants. Pourtant la question semble, dans le domaine pratique, mériter la plus grande attention ; mais il y a lieu de l'envisager à deux points de vue différents. Tout d'abord les sécrétions à examiner ont pu se contaminer au contact de lésions spécifiques, plus ou moins évidentes ; et alors, elles n'offrent plus qu'un minime intérêt. Sans recourir à l'expérimentation, tout le monde connaît des cas de syphilis transmise par la salive de sujets porteurs de plaques muqueuses buccales. Tel ce fait rapporté par M. le Professeur Spillmann : Un tapissier et son apprenti avaient la fâcheuse habitude d'utiliser, pendant leur travail, leur bouche comme récipient à clous, et ceux qui n'avaient pas été employés étaient remis dans la boîte commune. Le patron présenta, à un moment donné, des plaques muqueuses de la bou-

che, et peu après son apprenti avait un chancre de l'amygdale.

Le point intéressant, à notre avis, est de savoir si les diverses sécrétions, en dehors de toute contamination, peuvent transmettre la syphilis ; autrement dit, le *Treponema pallidum* peut-il filtrer à travers les epithéliums glandulaires, sans lésions apparentes de ceux-ci ? La question mérite d'être posée et peut avoir une grande importance pratique. Malheureusement elle n'a encore pu être résolue, sauf, comme nous le verrons plus loin, pour la sécrétion spermatique.

C'est ainsi que les expériences faites avec la salive, le lait, la sueur, les urines de sujets syphilitiques n'ont pas encore donné de résultats, pas plus chez le singe que chez le lapin. La chose n'a rien de surprenant, car on n'a pu jusqu'ici déceler, de manière irréfutable, la présence de tréponèmes dans ces produits, en dépit de quelques observations anciennes (1905) ou peu probantes, d'après lesquelles on aurait découvert ce parasite dans l'urine de néphrite secondaire. Mais ne s'agissait-il pas de spirochètes saprophytes des muqueuses génitales ?

Pourtant il y aurait avantage à savoir si, par exemple, en dehors de toute lésion du mamelon et du sein, une nourrice en puissance de syphilis, mettons en imminence de roséole, peut contaminer un nourrisson sain. Finger et Landsteiner, qui ont essayé l'inoculation avec du lait, ont échoué dans leurs tentatives. Il semble qu'il en soit de même pour la salive, qui ne paraît pas contagieuse en dehors des lésions

spécifiques des lèvres, de la bouche et de la gorge. On a eu recours pour le démontrer, à l'expérimentation humaine. Ainsi Profeta put s'inoculer plusieurs fois et sans inconvénients, de la salive de syphilitiques secondaires, mais dont la cavité bucco-pharyngienne était indemne de tout accident. Uhlenhuth et Mulzer ont repris récemment cette étude des sécrétions de syphilitiques, et nous allons voir qu'en ce qui concerne le liquide spermatique, elle leur a déjà fourni des résultats intéressants.

Les expériences faites avec le sperme furent tentées en premier lieu sur l'homme. En 1867, Mireur (thèse de Paris) inocula quatre personnes avec la semence d'un syphilitique en pleine période secondaire et non traité. Il n'obtint aucun résultat appréciable et se crut en droit d'affirmer la non-contagiosité du sperme. Mais Finger et Landsteiner se servant de liquide obtenu par expression des vésicules séminales et de la prostate, chez des sujets indemnes de lésions de l'urètre ou du méat, semblent avoir prouvé l'infectiosité du sperme, au moins à certaines périodes de la syphilis. Deux cynocéphales inoculés dans ces conditions avec le liquide séminal d'un sujet syphilitique depuis quatre mois, présentèrent deux syphilomes bien caractérisés. Il en fut de même d'un *Macacus Rhesus* qui fut contaminé par le sperme d'un individu syphilitique depuis trois ans, et présentant au moment de l'expérience une gomme du testicule. Les autres prélèvements, faits chez des syphilitiques tertiaires, mais sans altérations testiculaires, ne donnèrent, par contre, aucun succès.

Reprises par Hoffmann, puis par Neisser, ces expériences n'ont donné que des résultats négatifs chez le singe. Mais Uhlenhuth et Mulzer viennent de publier trois inoculations positives, faites intra-testiculaires chez trois lapins avec le sperme d'un sujet syphilitique, au cours d'une récidive grave survenue quatre mois et demi après un traitement sérieux par le Salvarsan (deux injections intraveineuses). Au moment où il fut traité, le patient n'avait qu'un syphilome localisé à la pointe de la langue. Lors de la récidive qu'il présenta, et au moment de l'expérience, le gland et le pénis étaient exempts de toute lésion, à l'exception d'une petite papule sèche, en état d'involution et siégeant sur le sillon coronaire. Après un nettoyage soigneux de cet organe, au savon et au sublimé, le sperme fut éjaculé, par friction manuelle, dans une boîte de Pétri stérile, dilué dans 4 à 5 centimètres cubes de solution physiologique tiède, et inoculé, séance tenante, à trois lapins. Sept semaines après, deux de ces lapins présentaient des orchites syphilitiques diffuses, et au bout de deux mois et demi, le troisième avait une orchite circonscrite.

Ces résultats positifs, joints à ceux qui furent obtenus en utilisant du liquide spermatique de singe, permettent de conclure que le sperme peut, dans certains cas difficiles à préciser, contenir le virus syphilitique et devenir par lui-même un agent de contage. Ajoutons qu'on n'a pu jusqu'à présent y déceler de tréponèmes, soit qu'ils y soient tout à fait rares, soit que leur disposition intra-cellulaire ne permette pas de

les reconnaître avec les moyens dont on dispose actuellement.

B. — *Syphilis héréditaire.*

Le microorganisme de Schaudinn a pu être décelé dans presque toutes les parties de l'œuf humain, sauf dans les membranes, depuis le liquide amniotique (Buschke et Fischer) jusqu'au cordon et au placenta. Rare dans le placenta maternel, il se trouve ordinairement en grand nombre dans les villosités fœtales. Il existe aussi dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et la plupart des organes du fœtus, notamment le foie, les surrénales, la rate, etc... ; mais c'est surtout dans les manifestations cutanées, fissures labiales, pemphigus, qu'on l'a rencontré le plus fréquemment. Enfin l'étude des diverses sécrétions des nouveau-nés hérédo-syphilitiques a permis de déceler des tréponèmes dans la sécrétion conjonctivale, le pus du coryza et même l'urine (Buschke et Fischer) prise par ponction de la vessie et centrifugée. C'est assez dire que tous ces éléments peuvent devenir des agents d'inoculation ; et, de fait, on a pu avec eux reproduire expérimentalement des lésions spécifiques chez les singes.

C'est ainsi que Neisser, en utilisant la mucosité du coryza d'un nouveau-né hérédo-syphilitique, a pu réaliser un cas positif. Il a de même obtenu des chancres en se servant des différents organes de fœtus hérédo-syphilitiques. Depuis, Mühlens, Koch ont pu

provoquer une syphilis testiculaire expérimentale, en inoculant dans les bourses du lapin des fragments de foie renfermant de nombreux tréponèmes et provenant d'un enfant mort-né.

II. — Produits syphilitiques d'origine animale.

On a pu transmettre la syphilis au lapin en partant, non seulement de l'homme, mais encore d'autres lapins déjà inoculés, et arriver ainsi jusqu'à trente-trois passages et plus, ce qui montre bien que le virus conserve toute son activité.

Par contre, le lapin paraît moins réceptible à l'égard des tréponèmes qui proviennent d'autres animaux syphilitiques. Il faut dire que la vénéréologie expérimentale ne s'est engagée dans cette voie que depuis fort peu de temps, et que les expériences dans ce domaine sont encore peu nombreuses. Il serait pourtant très intéressant de savoir ce que devient la virulence du tréponème, après des passages multiples sur différents organismes animaux. Peut-être trouverait-on des analogies avec la rage, par exemple, qui n'est presque plus virulente après passage sur le lapin ; une telle découverte pourrait avoir le plus grand retentissement sur la vaccinothérapie, qui est encore à l'étude présentement. Quoi qu'il en soit, nous allons brièvement étudier la virulence du matériel syphilitique prélevé sur le lapin lui-même, suivant qu'on a utilisé des lésions localisées, ou des organes internes au cours d'infections généralisées.

A. — *Virulence des accidents primaires de lapins.*

Les principaux sièges d'accidents primaires chez le lapin sont les suivants :

1° ŒIL : CORNÉE, QUELQUEFOIS IRIS.

C'est Bertarelli qui, en 1907, réussit le premier chez le lapin, des inoculations cornéennes en séries ; en partant d'une kératite parenchymateuse il put, en outre, inoculer différents animaux (singes, cobayes). C'est encore en employant des fragments de cornée que Levaditi et Ossola déterminent chez le lapin un chancre du prépuce et un chancre du scrotum.

Depuis, on a pu maintes fois vérifier la possibilité de ces inoculations, pourtant nous ne l'avons réussi que trois fois, mais cela tient peut-être à la pauvreté de nos lésions en spirochètes. Il arrive fréquemment, en effet, que la kératite obtenue fourmille de spirochètes à certains jours et que, deux jours après, il soit impossible d'en découvrir un seul. Nous n'avons pu jusqu'ici trouver une explication de ce fait.

2° LA PEAU DES BOURSES.

Le chancre observé à ce niveau ressemble d'assez près à celui qu'on trouve chez l'homme ; il s'accom-

pagne fréquemment de suppuration. Rappelons, à ce sujet, qu'on doit utiliser pour faire des inoculations, non le pus un peu crémeux et grumeleux, mais le tissu induré, lardacé et de consistance cartilagineuse qui lui est adjacent. Ossola et Trufli sont les promoteurs de ces inoculations scrotales en séries. Ils ont transmis leur virus et leur technique à l'Institut Pasteur où nous avons vu les premiers chancres syphilitiques du scrotum.

3° LE PARENCHYME TESTICULAIRE.

Le testicule constitue un excellent terrain pour la pullulation du spirochète ; les inoculations en plein parenchyme ont été recommandées par Lœhe, Uhlenhuth et Mulzer, et dès les débuts, elles ont donné, entre leurs mains, des résultats positifs dans 60 0/0 des cas ; puis, à mesure que, par des passages successifs, la virulence augmentait, dans 80 à 90 0/0 des cas.

B. — *Virulence des organes internes de lapins syphilitiques.*

Il est actuellement hors de doute que la syphilis du lapin soit susceptible de généralisation ; sans même recourir avec Uhlenhuth, Mulzer et d'autres aux injections intra-cardiaques et intra-veineuses, on a

pu la constater expérimentalement par inoculations de viscères de lapins syphilitiques.

Schucht détermine, chez un singe, l'apparition d'un chancre syphilitique, en lui inoculant du tissu rénal d'un lapin atteint de kératite parenchymateuse. Siegel peut obtenir, dans cinq cas sur dix-sept, encore sur le singe, les mêmes résultats en utilisant, en outre, le foie et la rate. Chez des lapins présentant une kératite du deuxième passage, depuis deux ou trois mois, Tomaszewski prélève la moelle osseuse, la rate, les ganglions, et, à l'aide de ces tissus, provoque chez d'autres lapins des lésions oculaires spécifiques. De même, avec des ganglions inguinaux consécutifs à des chancres du scrotum de lapins, il provoque chez d'autres l'apparition de syphilomes caractéristiques. Uhlenhuth et Mulzer en faisant des inoculations testiculaires d'une macération d'un mélange de moelle, de rate et de foie triturés, d'un lapin atteint d'orchite syphilitique double, ont pu provoquer une périorchite contenant de nombreux tréponèmes.

Nota. — On voit par ces exemples que le lapin peut présenter une infection syphilitique généralisée, surtout en exaltant la virulence du microbe de Schaudinn, par des passages successifs. Mais, s'il est très réceptible à l'égard du virus qui provient de l'homme ou de ses congénères, il ne semble jusqu'ici réagir que très peu à celui qui provient d'autres animaux syphilitiques. En effet, lorsque les lésions spécifiques du lapin constituent, comme nous le verrons plus tard, un bon matériel pour la transmission de la

syphilis à d'autres animaux, peu réceptibles au virus humain, il paraît au contraire fournir un terrain peu favorable aux tréponèmes qui ont passé sur des organismes étrangers. C'est ainsi que Schucht n'obtint aucun résultat en inoculant dans l'œil du lapin des produits syphilitiques prélevés sur des singes.

De même Truffi ayant inoculé un cobaye en partant de virus de lapin, ne put regreffer sur cet animal le virus emprunté au cobaye.

Pourtant Neiser aurait réussi avec du matériel provenant de singes syphilitiques à inoculer des lapins et à regreffer sur des singes le virus provenant de ceux-ci. Quoi qu'il en soit, nous ne nous étendrons pas davantage sur cette question qui est encore à l'étude.

III. — Virus provenant de cultures de spirochètes.

C'est Schereschewsky, de Moscou, qui, en 1909, paraît avoir le premier réussi à cultiver *in vitro* le microorganisme de Schauduin. Mais il n'avait pu obtenir que des cultures impures avec lesquelles il lui fut impossible de provoquer des lésions spécifiques.

En reprenant son procédé, Bruckner et Galasesco (1910) furent assez heureux pour produire, à l'aide de cultures du deuxième passage, une orchite syphilitique bilatérale contenant de nombreux spirochètes, et qui se manifesta après deux mois d'incubation. Depuis, d'autres auteurs sont parvenus à obtenir des

cultures pures de spirochètes et à les inoculer avec succès au lapin. Nous citerons Noguchi, Hoffmann et Sowade. Ce dernier réussit même à provoquer, chez cet animal, des infections généralisées.

CONCLUSIONS

De la longue étude que nous venons de faire, il résulte que théoriquement tous les produits syphilitiques où l'on a pu mettre en évidence la présence du *Spirochæte pallida,* sont susceptibles de provoquer chez le lapin, aussi bien que chez le singe, des résultats positifs. Pourtant il s'en faut, comme nous l'avons vu, que le pouvoir infectant soit le même dans tous ces produits si différents, et, dans certains cas, les succès d'inoculation ne sont, pour ainsi dire, que des hasards heureux.

Nous sommes persuadé que pour réussir la transmission de la syphilis au lapin, il faut partir d'un matériel très riche en spirochètes et inoculé en aussi grande quantité que possible.

Aussi avons-nous toujours vérifié ce dernier au moyen de l'ultra-microscope et l'expérience nous a appris, qu'avec des tissus, dont la sérosité diluée à raison d'une œse de platine dans une goutte de sérum, ne donne par champ microscopique qu'un ou deux spirochètes, le résultat est souvent négatif.

Atteint-on quatre ou cinq spirochètes par champ, on peut espérer une réussite dans 50 0/0 des cas. Mais lorsqu'on dépasse huit ou dix par champ, on peut

compter sur le succès presque à coup sûr, à condition d'employer le matériel avec la minutie de technique que nous allons indiquer.

Les produits syphilitiques qui nous ont paru présenter les conditions optima sont les papules humides hypertrophiques secondaires de la région ano-génitale et les syphilomes primaires. Il faut les employer quand ils sont récents, avant qu'ils aient fait l'objet d'un traitement général antisyphilitique, surtout par le Salvarsan qui fait souvent disparaître les tréponèmes en un ou deux jours, ou par le mercure qui, pour agir plus lentement, n'en diminue pas moins leur vitalité.

De même l'absence de tout traitement local, en particulier par les pommades hydrargyriques, est encore une condition importante ; pourtant, quand il n'a été fait usage que de poudres peu actives, il suffit d'en débarrasser soigneusement la lésion, et de la recouvrir pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures de compresses bouillies, pour retrouver en abondance des tréponèmes très mobiles.

C'est surtout dans les lésions jeunes, encore en voie d'extension qu'on trouvera le matériel de choix ; quand elles ont été infectées secondairement depuis longtemps, ou quand elles commencent à se cicatriser, le microbe de Schaudinn s'y trouve en moins grande quantité ; il semble avoir perdu sa virulence et les résultats sont plus aléatoires.

CHAPITRE III

Technique opératoire.

La découverte de l'agent pathogène de la syphilis, sa facile recherche au moyen de l'ultra-microscope, ont permis de vérifier, avant l'inoculation, la richesse en tréponèmes des produits employés. Mais nous avons appris, à nos dépens, qu'un matériel très virulent ne suffit pas pour réussir chez le lapin ; une technique minutieuse, quoique relativement simple, est encore nécessaire.

Tout d'abord après avoir reconnu, cliniquement et microscopiquement, le pouvoir infectant des lésions dont on dispose, il y a lieu de préparer immédiatement l'animal à inoculer, suivant les divers procédés que l'on veut employer, et à proximité du sujet sur lequel, au dernier moment, on prélèvera le virus.

Ce simple détail a son importance : c'est à son inobservation que nous attribuons nombre de nos insuccès. En effet, le microorganisme de la syphilis est un

anaérobie très fragile, comme l'ont montré les cultures de Noguchi ; il ne se conserve pas dans les milieux privés d'humidité, il faut donc pouvoir l'inoculer aussi rapidement que possible.

Ceci posé, nous allons étudier la marche à suivre, non seulement pour pratiquer une inoculation, mais encore pour vérifier la nature des résultats obtenus.

Nous aurons donc à envisager les précautions à prendre avant, pendant et après l'opération, d'où la division toute naturelle du sujet en trois parties :

1° La période *pré-opératoire,* où nous nous occuperons d'immobiliser l'animal et de réaliser une asepsie aussi complète que possible.

2° La période *opératoire* proprement dite, pendant laquelle le *modus faciendi* est variable suivant la nature solide ou liquide du virus, et suivant son mode de pénétration dans l'organisme du lapin.

3° La période *post-opératoire,* qui concerne l'examen de l'animal inoculé et les procédés à utiliser pour vérifier la nature syphilitique des lésions qu'il pourrait présenter.

I. — Période pré-opératoire.

Il faut d'abord immobiliser l'animal. Pour cela, on peut se servir d'un des nombreux appareils de contention en usage dans les laboratoires. On choisira, autant que possible, ceux qui immobilisent à volonté le lapin sur le dos ou sur le ventre. L'un des meilleurs, mais non des moins chers, est celui du docteur

Debrand. A défaut d'appareils de ce genre, généralement compliqués et très coûteux, on pourrait se servir, comme nous l'avons fait pour les inoculations oculaires, d'une boîte rectangulaire, assez grande pour contenir un lapin vivant (0,40 × 0,20 × 0,15). Le couvercle glisse dans des rainures latérales comme celui d'une boîte à dominos, et présente à son bord antérieur une échancrure en U assez grande pour enserrer le cou d'un lapin de forte taille. Une petite planchette glisse sur ce couvercle entre deux coulisseaux et porte une échancrure plus petite que la première ; elle est destinée à faire diaphragme, en quelque sorte, et ne s'emploie que pour les animaux de petite taille qui pourraient passer la tête à travers l'ouverture du couvercle.

Enfin, on peut avoir recours à un aide qui roule l'animal dans une serviette et l'immobilise sur une table ou entre ses jambes.

Un autre procédé, très pratique pour les opérations scrotales ou testiculaires, consiste à saisir d'une main le lapin par les pattes de derrière et à projeter son avant-train, ventre en l'air, sous le bras opposé qui, en se rapprochant aussitôt contre le tronc, immobilise complètement l'animal. Les deux mains restées libres saisissent les pattes de derrière qu'elles écartent en étalant ainsi complètement la région génitale.

Maintenu de la sorte, l'animal remue généralement très peu, et il n'est ordinairement pas nécessaire de recourir à l'anesthésie locale, ni surtout générale, que le lapin ne supporterait pas.

En second lieu, il faut opérer aussi aseptiquement

que possible. Les instruments seront stérilisés ou bouillis, mais non soumis à l'action des antiseptiques. Si le point d'inoculation s'y prête, on coupera et rasera les poils, puis on lavera la place avec un peu d'alcool, qu'on pourra ensuite enlever avec du liquide physiologique. Quant à l'opérateur, il fera bien pour éviter toute contamination, comme pour se protéger contre un coup de griffe éventuel, de se munir de gants de caoutchouc bouillis, ou du moins très propres.

II. — Période opératoire.

On a jusqu'à présent implanté le virus syphilitique sur l'organisme du lapin par quatre voies principales qui sont :

1° La voie oculaire (cornée et chambre antérieure) ;

2° La voie sous-cutanée (scrotum et prépuce) ;

3° La voie testiculaire ;

4° La voie sanguine (intraveineuse, artérielle, cardiaque et hépatique).

Nous allons voir successivement quelle est la technique à suivre dans chacun de ces modes d'inoculation.

A. — *Voie oculaire.*

C'est au niveau de l'œil qu'ont été réussies les premières tentatives de transmission de la syphilis au

lapin ; de fait, cet organe réagit d'une façon toute particulière au virus spécifique, et c'est un des meilleurs sièges d'inoculations. Celles-ci pourront être superficielles et ne porter que sur la cornée, ou bien, au contraire, être pénétrantes et intéresser l'intérieur du globe oculaire.

Mais quel que soit le mode d'inoculation adopté, le dispositif opératoire reste identique. L'animal sera bien immobilisé, la tête solidement fixée, à l'aide d'un des procédés que nous avons indiqués. On peut insensibiliser l'œil à la cocaïne, en ayant soin de le laver avec un peu de liquide physiologique deux minutes après. Un aide écarte fortement d'une main les deux paupières et immobilise l'œil en prenant avec une pince la membrane nyctitante et en la tirant dans toute son étendue du côté opposé au globe oculaire. L'expérimentateur peut alors assurer la complète immobilisation du globe en saisissant avec une pince à dents de souris la conjonctive oculaire. Néanmoins le lapin arrive encore quelquefois à remuer les paupières ; on peut alors recourir à un procédé qui semble plus barbare, mais dont le lapin s'accommode assez bien, quand on a acquis un tour de main suffisant. Il consiste à énucléer l'œil avec le manche aplati d'un bistouri, ou mieux le valet un peu large d'un microscope. On introduit l'instrument dans l'orbite en passant sous le globe oculaire que l'on sort en jaugeant et prenant point d'appui sur le bord orbitaire inférieur ; l'aide le saisit aussitôt entre le pouce et l'index, et on peut alors réaliser, rapidement et faci-

lement, le transport du virus sur l'organe ainsi préparé.

1° INOCULATIONS CORNÉENNES.

Un procédé commode et rapide consiste à tracer sur la cornée, avec l'aiguille lancéolée des histologistes, un quadrillage d'une dizaine de lignes parallèles, coupées par autant d'autres perpendiculaires à elles. On recueille aussitôt, par grattage ou par aspiration, de la sérosité pure, qu'on étale à plusieurs reprises, avec un vaccinostyle ou la lame d'un bistouri, pendant une ou deux minutes, sur ces scarifications profondes. Ou bien on prélève un fragment de tissu syphilitique et on le frotte fortement sur la cornée.

Plus délicat et plus élégant, mais moins certain peut-être, est le procédé qui consiste à faire une petite poche cornéenne en enfonçant la lame parallèlement à la surface oculaire, et en y introduisant une petite parcelle de tissu suspect que l'on pousse bien à fond, pour éviter qu'elle s'échappe par l'ouverture. Il est bon de faire deux ou trois inoculations semblables sur la même cornée.

Cela fait, dans les deux cas, on maintiendra quelques instants les paupières écartées pour que le virus ne soit pas balayé.

2° INOCULATION INTRA-OCULAIRE.

Pour la pratiquer, on vide d'abord l'humeur aqueuse dont l'écoulement pourrait entraîner au dehors le matériel d'inoculation, en faisant à travers la cornée une boutonnière de 3 à 4 millimètres. Il suffit ensuite d'introduire dans la chambre antérieure un fragment de tissu ou de la sérosité à l'aide d'une pipette effilée. On peut encore ponctionner la cornée avec une aiguille, triturer le tissu morbide dans un peu de sérum et injecter un demi centimètre cube de cette émulsion avec une seringue de Pravaz.

Les autres procédés recommandés par Schucht, tels que l'iridectomie, la ponction du corps vitré à travers la sclérotique avec injection de virus dans la chambre postérieure, sont inutiles, peu employés, et ne nous semblent pas recommandables. Ils amènent souvent, comme le précédent d'ailleurs, la fonte purulente de l'œil.

B. — *Voie sous-cutanée et muqueuse.*

Les inoculations sous cutanées ont été surtout pratiquées au niveau du scrotum, pour la première fois par Ossola, puis par Truffi et nombre d'expérimentateurs.

L'animal est maintenu sur le dos, soit par un appareil à contention, soit par un aide qui le tient de la manière que nous avons décrite. Par pression sur

l'abdomen, on fait rentrer un testicule dans la bourse correspondante et on l'y maintient en saisissant celle-ci par la racine. Il est facile alors de couper les poils follets qui la recouvrent et de la préparer pour l'inoculation. Celle-ci pourra se faire, soit en insufflant sous un pli de la peau la sérosité recueillie par aspiration à l'aide d'une pipette, soit en y introduisant un fragment de tissu syphilitique. C'est là, semble-t-il, le procédé de choix. On se servira d'un trocart de 2 millimètres à 2 millimètres 5, court, taillé en biseau et pourvu d'un mandrin aussi long que la pointe. On introduit le fragment dans le trocart par l'extrémité en biseau et on fait pénétrer celle-ci de 1 centimètre à 1 centimètre 1/2 sous la peau. Avec le mandrin on pousse le matériel virulent en plein tissu; il n'y a plus qu'à retirer le trocart et l'opération est terminée.

Le fragment a été de la sorte mis à l'abri de toute contamination, et il n'y a pas à craindre de le voir s'échapper par l'orifice de pénétration.

On peut encore injecter avec une seringue de Pravaz une émulsion obtenue en broyant du tissu syphilitique dans un peu de sérum. Mais ce procédé ne nous a donné que des insuccès.

Quant aux inoculations cutanées et muqueuses faites par scarifications, elles ont aussi donné des résultats, mais beaucoup plus rarement. C'est ainsi qu'on a pu obtenir des chancres du prépuce, de la vulve, de la région sourcilière. Celles que nous avons faites en différents points de la peau ne nous ont jamais fourni le moindre résultat.

C. — *Voie testiculaire.*

Ces inoculations ont été faites pour la première fois par Parodi et préconisées par Lœhe, Uhlenhuth et Mulzer. On les pratique de la même façon que les inoculations scrotales, mais en introduisant le virus en plein parenchyme.

D. — *Voie sanguine.*

Employées surtout par Uhlenhuth et Mulzer dans le but de produire une syphilis généralisée d'emblée, elles n'offrent quelques garanties de succès que si elles sont faites avec un matériel suffisamment riche en spirochètes.

Voici d'abord comment on devra préparer ce matériel : après avoir procédé aussi aseptiquement que possible à l'ablation des lésions (orchite, lésions de la vaginale, chancres de la peau, kératite, etc...), on les divise en très fines parcelles, avec un couteau et sur une plaque de verre stérilisée, puis on recueille ces menus fragments, véritable bouillie, dans un ballon d'Erlenmeyer, et on les fait baigner dans une solution physiologique de NaCl à 37° pendant trois quarts d'heure, en agitant de temps à autre. On exprime ce produit dans de la gaze stérilisée et on vérifie la richesse en spirochètes du filtrat obtenu.

L'inoculation pourra se faire en différents points :

1° Le plus souvent l'injection se fait dans la veine externe de l'oreille, toujours visible chez le lapin adulte, et très facile à ponctionner.

On injectera alors 5 à 10 centimètres cubes du liquide virulent.

2° Mais le lapin adulte donne moins facilement des résultats que les jeunes lapins (de une à quatre semaines) ; chez ceux-ci, il vaut mieux pratiquer l'inoculation intra-cardiaque, l'inoculation intra-veineuse étant souvent impossible.

La technique de la ponction cardiaque est très délicate, et les plus expérimentés ont fréquemment des insuccès, car il arrive que l'animal succombe en quelques instants ou dans les deux ou trois jours qui suivent. (Obs., n° 11.)

3° Enfin Sowade, pour déterminer une syphilis généralisée à l'aide de ses cultures de tréponèmes, fait les injections dans la carotide et dans le tissu hépatique afin d'éviter l'inoculation intra-cardiaque qui lui coûtait beaucoup d'animaux. Il obtint ainsi d'aussi bons résultats que par les procédés précédemment décrits. Les spirochètes gagnent, par les vaisseaux sanguins du foie, la veine cave inférieure et la circulation générale ; mais, fait digne de remarque, jusqu'ici Sowade n'a pas obtenu de lésions hépatiques.

Nous terminerons l'exposé de ces différentes techniques en conseillant de faire à la fois, et sur des lapins jeunes, des inoculations cornéennes et testiculaires bilatérales. C'est cette combinaison de divers procédés qui donne le plus de chance de succès.

III. — Période post-opératoire.

L'inoculation terminée, il y a lieu de soumettre l'animal à une observation assez suivie, de façon à faire le départ entre les réactions inflammatoires consécutives au traumatisme et l'apparition de lésions syphilitiques cliniquement appréciables. Dès que celles-ci se sont montrées, il faut faire la preuve de leur nature, en y décelant l'existence de tréponèmes, à l'aide de différents procédés que nous indiquerons.

A. — *Réactions banales consécutives à l'inoculation.*

L'opération terminée, le lapin ne paraît souvent en ressentir aucun dommage ; il trottine, il mange à son ordinaire. Cependant il peut survenir des réactions inflammatoires, locales, variables suivant le siège de pénétration du virus. S'agit-il d'inoculations oculaires faites avec un matériel plus ou moins septique, on verra se déclarer une conjonctivite, une kératite qui durent quatre ou cinq jours et tout rentre dans l'ordre ; les scarifications cornéennes arrivent même à disparaître complètement et, si l'inoculation a été faite avec un fragment de tissu, on le voit souvent rester en place pendant plusieurs semaines.

D'autres fois, les lésions au lieu de disparaître vont en augmentant, aboutissent à un pannus, puis à l'atrophie du globe oculaire (obs. 9).

L'inoculation scrotale ne donne souvent aucune réaction, l'orifice d'entrée du trocart se cicatrise rapidement, et on ne sent plus dans la profondeur que le petit nodule formé par le fragment de tissu inoculé (obs. 35).

D'autres fois, il survient une inflammation des bourses qui s'œdématient, deviennent rouges ; puis ces phénomènes régressent et, en quatre ou cinq jours, tout rentre dans l'ordre (obs. 32 et 33).

La symptomatologie est à peu près la même dans les inoculations testiculaires.

Quand le virus a été injecté dans le torrent circulatoire par voie intra-veineuse, il ne s'ensuit généralement aucun trouble. Deux fois seulement nous avons observé la formation de petits abcès sur l'oreile au niveau du point de ponction (obs. 2 et 3).

Quant aux inoculations intra-cardiaques, certains animaux les supportent bien, d'autres meurent subitement. Cela tiendrait à ce que les extraits aqueux d'organes renferment des poisons presque foudroyants pour les animaux de même espèce. Aussi est-il nécessaire pour les neutraliser d'y ajouter une petite proportion de sérum de lapin frais. Quoi qu'il en soit, immédiatement après l'injection, le jeune lapin gît sur le côté, inerte et ne respirant plus que faiblement. Mais en peu de temps ces phénomènes disparaissent, l'animal se rétablit complètement et ne montre, les semaines suivantes, aucune manifestation morbide.

Tels sont les phénomènes que nous avons observés pendant la période d'incubation de la syphilis. La

durée de celle-ci est variable ; elle peut aller de quelques jours à quatre mois (Feilberg). Il faut donc savoir prendre patience et examiner systématiquement les sujets inoculés au moins deux ou trois fois par semaine. Dès que l'un d'eux présente les lésions, dont nous décrirons la symptomatologie au chapitre suivant, il y a lieu d'y chercher l'agent causal de la syphilis.

B. — *Recherche du Treponema pallidum.*

La présence du *Treponema pallidum* étant à notre avis le plus sûr garant de la nature spécifique des lésions obtenues, nous croyons bon d'indiquer comment elle doit se faire, et d'insister en particulier sur la technique du prélèvement des produits à examiner. Nous sommes bien persuadé que la rareté des résultats obtenus pendant longtemps au cours de nos essais tenait à de mauvais procédés de prélèvements. Nous avons plusieurs fois obtenu, dans nos inoculations, soit oculaires, soit testiculaires, des lésions qui, au point de vue macroscopique, correspondaient point par point aux descriptions données par les auteurs, mais que l'absence de spirochètes nous obligeait à considérer au moins comme douteuses. C'est que nous ignorions, en grande partie, les rapports qui existent entre les parasites et les tissus.

Voici ce que nous avons pu observer à ce sujet :

1° Nous avons fait, à plusieurs reprises, des recherches dans le sang, mais sans succès. Pour cela, il faut au préalable hémolyser les globules rouges en

additionnant 4 à 5 centimètres cubes de sang prélevés par ponction de la veine auriculaire, soit avec 50 centimètres cubes de la solution d'acide acétique à 1/300, employée pour la numération des globules blancs, soit plus simplement avec 100 centimètres cubes d'eau distillée. Après dissolution des hématies, nous avons centrifugé et examiné à l'ultramicroscope. Mieux vaudrait, peut-être, faire des frottis et les colorer.

2° Dans les kératites, les tréponèmes sont disposés dans les espaces interlamellaires, aux ondulations desquels ils s'adaptent parfaitement. Mais on aurait tort de les chercher dans les parties qui semblent les plus atteintes : ce sont, en effet, celles qui ont le mieux réagi, par conséquent où l'action parasiticide s'est fait le mieux sentir ; aussi on n'y retrouve que rarement des tréponèmes.

Par contre, ceux-ci peuvent exister en abondance dans les régions voisines qui ne sont que peu ou pas lésées macroscopiquement. Enfin, c'est surtout au niveau de la membrane de Demours qu'ils abondent. Il ne faudrait donc pas (comme nous l'avons fait longtemps), pour les trouver, ponctionner l'œil et rechercher dans le liquide de la chambre antérieure, même lorsqu'il paraît trouble, surtout lorsqu'il est purulent.

3° En ce qui concerne les chancres du scrotum, le microbe de Schaudinn doit se rechercher non dans le fond de l'ulcération, sous la croûte qui le recouvre, mais au voisinage de l'induration qui lui est adjacente. Le plus souvent les parasites sont localisés

dans un endroit bien délimité et forment des foyers circonscrits, qu'il faut découvrir par grattage ou aspiration à la pipette dans des examens répétés. Ce fait explique l'absence de spirochètes, constatée par des histologistes de valeur dans certaines coupes de chancres. Tel fut le cas de notre observation 6, où malgré de nombreuses coupes faites par M. le Professeur Hoche, on ne put déceler par AzO^3Ag le moindre parasite. Nous n'en avions pas trouvé davantage à l'ultramicroscope.

Enfin un fait que nous avons fréquemment observé, et que nous avons trouvé depuis mentionné par Oppenheim et Sachs, chez l'homme, c'est la grande variation du nombre de parasites, constatée d'un jour à l'autre.

Telle lésion cornéenne ou testiculaire qui fourmillait un jour de spirochètes, n'en présentait plus un seul le lendemain au même endroit; puis ceux-ci réapparaissaient deux ou trois jours après. Metchnikoff et Roux avaient aussi insisté sur les grandes variations du nombre des tréponèmes dans les chancres obtenus chez le singe. « En examinant, disent-ils, l'exsudat d'un même chancre du même singe, retiré à peu de jours d'intervalle, tantôt on trouvait des spirochètes, tantôt on n'en trouvait pas du tout. »

Nous avons cru bon d'insister sur ces points pour montrer la nécessité d'examens répétés. Comment les pratiquer ?

a) *Préparations fraîches.*

Le meilleur procédé nous paraît être l'ultramicroscope ; c'est lui qui nous a donné les meilleurs résul-

tats, et nous croyons qu'on ne saurait s'en passer dans l'étude de la syphilis expérimentale.

Nous avons fait tour à tour usage des combinaisons de Reichert, de Leitz et de Zeiss. Si la première a l'avantage de donner des fonds d'obscurité variable, elle oblige par contre l'expérimentateur à manœuvrer la préparation à la main. Pour cette raison, nous conseillons de préférence les condensateurs de Leitz ou de Zeiss.

b) *Préparations sèches.*

Un des procédés les plus rapides et les plus simples, qui nous a donné aussi de bons résultats, est celui à l'encre de Chine, de Hecht, appelé aussi méthode de Burri. Nous sommes surpris qu'il ne se soit pas généralisé davantage, car il a sur la méthode de Giemsa l'avantage d'être infiniment plus simple et plus rapide, et il nous semble être, pour le médecin praticien, bien préférable à l'emploi de l'ultramicroscope, d'une installation coûteuse et d'un maniement délicat.

Il suffit de diluer une gouttelette de la sérosité à examiner dans une gouttelette d'encre de Chine, de l'étaler sur une lame, comme on ferait d'une goutte de sang, en ayant soin que le tout soit utilisé et que rien ne soit perdu. On laisse sécher, ce qui dure une minute, et on examine à l'immersion. Le spirochète a perdu ses mouvements, mais on le voit transparent et tranchant nettement sur la nappe uniforme brun jaunâtre des particules d'encre de Chine.

Le procédé de Giemsa nous ayant souvent donné

des insuccès, nous mentionnerons le suivant, beaucoup plus rapide, décrit par Klaussner, mais avec cette réserve que nous n'avons pas encore pu nous formuler une opinion à son sujet.

Emulsionner, par agitation de dix minutes, 3 centimètres cubes d'huile d'aniline, dans 20 centimètres cubes d'eau distillée et verser sur filtre humide. Mélanger deux parties du filtrat clair à une partie de solution alcoolique concentrée de violet de gentiane. La sérosité étalée sur lame est fixée une à deux minutes avec l'acide osmique 1/100. On verse le colorant sur la préparation, on passe dans la flamme trente secondes, on sèche et on examine à l'immersion. Le tréponème se détache en bleu rougeâtre sur fond rose.

c) *Coupes.*

On pourra se servir indifféremment des procédés de Levaditi ou de Levaditi et Manouélian. Ils sont trop connus pour que nous ayons à les décrire.

CHAPITRE IV

Etude clinique et anatomo-pathologique.

Après avoir reçu le virus syphilitique suivant les divers procédés que nous avons décrits, le lapin peut réagir de deux manières. Généralement il se forme au point d'inoculation, après une période d'incubation variable que nous allons étudier en premier lieu, des lésions qui ressemblent d'assez près au syphilome humain : ce sont les accidents primaires, traduisant une réaction locale, une défense plus ou moins active de l'organisme qui cherche à circonscrire le virus au point inoculé et à entraver sa diffusion dans toute l'économie. Le plus souvent il peut y réussir, la cicatrisation se fait et les choses en restent là.

Mais parfois il arrive que, plus ou moins longtemps après le début, la guérison même de ces manifestations primitives, d'autres accidents éclatent en différents points de l'organisme, assez distants du lieu d'inoculation. Tantôt ce sont les ganglions cor-

respondants qui s'hypertrophient, tantôt une kératite ou une orchite qui se déclarent sur des organes sains ; d'autres fois apparaissent des lésions papulo ulcéreuses. La recherche des spirochètes y est positive, et il faut bien admettre que de telles manifestations sont la preuve d'une généralisation du virus à toute l'économie. D'ailleurs pareilles lésions surviennent aussi d'emblée, après injection dans le torrent circulatoire de matériel syphilitique, lorsque ce dernier est excessivement riche en spirochètes.

Nous allons donc étudier successivement la durée d'incubation, les diverses formes localisées et généralisées, et enfin la structure histologique de la syphilis du lapin.

I. — Durée d'incubation.

Après la disparition des phénomènes d'irritation causés par l'inoculation, et dont la durée ne dépasse guère une à deux semaines, quel que soit le procédé employé, tout rentre dans l'état normal pendant un temps plus ou moins long : c'est la période d'incubation, analogue à celle qui précède l'apparition du syphilome chez l'homme. La durée en est très variable, et la moyenne de 40 jours, donnée par quelques auteurs, est loin d'être constante ; c'est ainsi que pour les inoculations oculaires, Scherber considère que l'œil reste intact jusqu'au 8e ou 14e jour ; Schucht a trouvé une moyenne de 29 jours, 19 jours étant la plus courte durée et 43 la plus longue ; Tomaszweski n'observe pas d'accidents avant 6 à 8 semaines.

En présence d'écarts aussi considérables, mieux vaut ne pas établir de moyenne, et dire que la syphilis peut rester latente chez le lapin de 10 jours à 10 semaines.

A quelles causes faut-il rattacher de telles variations du temps d'incubation ? Elles peuvent être fonction :

1° de l'animal en expérience

Il est légitime de supposer qu'il existe chez le lapin aussi bien que chez l'homme, des constitutions variables d'un individu à l'autre et subissant plus ou moins facilement les diverses atteintes infectieuses.

Ainsi s'explique qu'un lot d'animaux inoculés avec le même virus, en même quantité, donne souvent un nombre plus ou moins élevé d'insuccès. Bien que nous ne puissions pas déterminer l'essence de ces constitutions individuelles, leur existence ne paraît cependant pas douteuse ; elles jouent même un grand rôle dans la production et l'évolution de la maladie, car on a vu souvent, après l'emploi d'un même virus, la durée d'incubation présenter des différences très sensibles chez des animaux de la même portée.

2° de l'origine et de la nature du virus inoculé.

Nous avons vu, en effet, lors de l'étude des différents matériels d'inoculation, que leur infectiosité

variait dans des proportions considérables ; il semble que leur durée d'incubation soit en raison inverse de leur pouvoir infectant.

En d'autres termes, plus la virulence est grande, plus la période de latence est courte. C'est ainsi qu'on a remarqué que les produits de passage fournissent un pourcentage de succès plus considérable que le matériel humain, ce qui témoigne d'une virulence plus considérable ; et que, d'autre part, la durée d'incubation est plus réduite. Nous avons pu en observer un exemple typique : le lapin n° 33 présente un syphilome testiculaire après un mois d'incubation ; la lésion extirpée et inoculée de même façon à un deuxième lapin n° 37, donne lieu à un chancre au bout de trois semaines ; un fragment de ce dernier, introduit dans les bourses de deux autres animaux (n^{os} 41 et 42), provoque l'apparition d'une ulcération syphilitique en quinze jours. Pareils faits ont été observés de façon presque constante par tous les expérimentateurs.

3° du siège d'inoculation.

Cette condition est mal déterminée, mais elle semble cependant devoir influer sur la durée de la période latente ; car on sait que celle-ci tient aux difficultés qu'éprouve le tréponème à se développer dans un nouveau milieu.

Le mécanisme de l'incubation syphilitique a été précisé surtout grâce à l'étude histo bactériologique

de la kératite expérimentale du lapin. Un certain nombre de ces animaux sont inoculés en même temps dans la chambre antérieure de l'œil et sacrifiés 2, 9, 10, 12, 15, 22, 32, 47 et 52 jours après. Ce n'est qu'au 15e jour qu'on voit des parasites traverser isolément la membrane de Demours et envahir les lamelles profondes de la cornée ; le 22e jour, la cornée est encore entièrement transparente et cependant son tissu est déjà le siège d'une active prolifération qui ne fait qu'augmenter. Ce n'est que le 32e jour qu'apparurent des lésions de kératite macroscopique. Il semble donc naturel d'admettre que la longueur de l'incubation spécifique est due aux difficultés que rencontrent les tréponèmes à s'acclimater au milieu nouveau dans lequel ils sont transportés.

A l'appui de cette conception vient ce fait qu'après de nombreux passages, la durée d'incubation diminue : c'est qu'au fur et à mesure que l'accoutumance du microbe s'établit, la pullulation s'opère plus rapidement et les lésions deviennent plus précoces.

II. — Morphologie des lésions.

A. — *Accidents primaires.*

L'aspect clinique et l'évolution de ces lésions sont évidemment très variables, suivant les différents sièges de pénétration du virus. Nous envisagerons donc séparément les réactions localisées qui se pro-

duisent après les inoculations oculaires, sous-cutanées et testiculaires.

1° INOCULATIONS OCULAIRES.

A l'encontre de Milian et Roussel, nous préférons de beaucoup les inoculations par scarifications aux inoculations par piqûres, qui ne nous ont jamais donné de résultats certains. Chaque fois, les poches cornéennes, avec introduction de fragments, ont laissé, après l'irritation du début, de petites taches blanchâtres, véritables taies de la cornée où jamais nous n'avons pu déceler de tréponèmes.

Nous ne voulons pas dire par là que des lésions spécifiques ne puissent être obtenues par ce procédé, nous notons seulement qu'il ne nous a pas réussi. Quoi qu'il en soit, toute la symptomatologie peut se borner à un simple trouble et passer inaperçue à un examen sommaire ; il faut donc pour observer se mettre dans d'aussi bonnes conditions que pour inoculer, nous n'y reviendrons pas.

1° Par inoculation cornéenne, on peut obtenir, d'après Roussel, quatre variétés de kératite spécifique :

La kératite ponctuée, consécutive aux inoculations par piqûres, est un point gris, gros comme une demi-tête d'épingle, qui se développe au point piqué. Il en existe autant que de piqûres d'inoculation, et ils ne s'accompagnent pas d'injection vasculaire péricornéenne. Nous avons chaque fois obtenu des lésions de

ce genre ; mais nous nous sommes évertué à y chercher des tréponèmes sans succès. La lecture des observations de Roussel montre qu'il n'en trouve pas davantage.

La kératite chaneriforme se présente comme une tache grise, ronde, de la dimension d'une petite lentille. Elle offre par la régularité de son contour une certaine ressemblance avec le syphilome humain. Le centre de cette tache est légèrement déprimé en cupule, comme érodé ; cet aspect se voit bien à jour frisant. On y remarque souvent un petit point couleur de rouille, gros comme une tête d'épingle et qui représenterait des vaisseaux de nouvelle formation.

La kératite diffuse, la seule que nous ayons observée avec la suivante, apparaît comme un petit nuage flou, grisâtre, ou plutôt de teinte indécise, sans limites nettes. En même temps, et même un peu avant, survient une injection vasculaire péricornéenne ; des vaisseaux rampent sur la sclérotique et viennent s'épanouir en fins pinceaux terminaux sur le limbe cornéen. Peu à peu la zone trouble s'accentue, s'opacifie et se laisse pénétrer par les vaisseaux cornéens.

Quelquefois la kératite devient ulcéreuse ; nous en avons observé un cas (L. n° 31), mais nous nous demandons s'il n'était pas occasionné par les multiples prélèvements que nous avons faits. Elle se traduit par une perte de substance peu profonde, envahissant une étendue plus ou moins grande de la tache cornéenne. Elle résulte de la chute de l'épithélium, mais n'aboutit pas à la perforation.

Les lésions nous ont paru se réparer facilement par simple mise au repos de l'organe.

2° Les inoculations de la chambre antérieure ne nous ont donné que des insuccès. Quand elles n'aboutissent pas à la perte de l'œil, elles donnent souvent des iritis, qui précèdent l'apparition de la kératite. Nous en avons observé deux formes : l'une diffuse, où l'iris était en totalité hypérémié et épaissi ; puis il se forma de multiples synéchies avec la cornée qui présenta ultérieurement une opacité diffuse, sans que nous ayons pu y déceler de tréponèmes. Dans plusieurs cas, nous observâmes la forme circonscrite qui se manifesta par l'apparition de petites élévations iriennes prenant contact et adhérence avec la cornée.

A la longue, ces synéchies se rompaient et la guérison survenait. S'agissait-il là de réactions banales, tardives, consécutives à l'élimination des fragments inoculés, ou de lésions franchement spécifiques, nous ne saurions le dire.

Généralement la kératite survenait au cours de l'iritis ; de forme diffuse, elle laissait à sa suite une opacité persistante de la cornée, avec recherche négative de spirochètes.

Quoi qu'il en soit, la durée des lésions cornéennes est tout aussi variable que leur incubation. Elle peut aller de quelques jours à deux mois et plus.

Peu à peu les phénomènes inflammatoires se calment, les néo-vaisseaux de la cornée disparaissent et il ne reste plus qu'un trouble de la cornée plus ou moins marqué, depuis la simple tache nuageuse qui

disparaît à la longue, jusqu'au leucome opaque qui peut persister indéfiniment.

Des récidives ont été observées. S'agit-il de parasites qui se sont momentanément cantonnés en un point, à l'état de vie ralentie, occasionnant par leur réveil une réinfection locale ? Ou n'est-ce pas plutôt une manifestation de l'infection généralisée, qui, comme nous le verrons plus loin, survient quelquefois à la suite des accidents primaires. Ce qui rend cette opinion plus vraisemblable, c'est que Mazinescu et Truffi ont vu survenir des kératites parenchymateuses avec présence de spirochètes après des inoculations testiculaires.

Quant au diagnostic étiologique des lésions obtenues, un seul argument, selon nous, possède une réelle valeur : c'est la présence des tréponèmes en grande abondance dans le tissu cornéen, non seulement dans la région inoculée, mais encore en dehors d'elle. La quantité même des parasites observés montre bien qu'il ne s'agit pas seulement d'une simple persistance des microorganismes apportés par le matériel virulent, mais d'une multiplication, d'une prolifération active d'agents véritablement pathogènes.

2° INOCULATIONS SOUS-CUTANÉES.

Les lésions qui leur font suite, surtout au niveau du scrotum, sont assurément celles qui offrent le plus de ressemblance avec le syphilome humain. Dans cer-

tains cas, la palpation donne tout à fait l'impression du chancre induré.

Ordinairement cet accident initial débute par un petit nodule intradermique dur au toucher, mobile avec les téguments sur le testicule. Il grossit assez rapidement, devient saillant et prend une teinte cireuse. On a constaté quelquefois, à ce moment, la production d'un œdème mou, gélatineux, d'abord circonscrit et qui gagne vite le scrotum tout entier. Par simple piqûre, il s'écoule une sérosité riche en spirochètes. La durée de cet œdème serait très courte et ne dépasserait pas une semaine. En dehors de l'inflammation du début, nous n'avons pas observé pour notre compte cet œdème généralisé. Cependant la peau rougit au niveau du bouton dont la consistance et le volume ont augmenté ; puis elle s'érode et un pertuis s'ouvre, par où s'échappe quelquefois, à la pression, un pus un peu crémeux. A côté de cet orifice, on sent le reste du nodule, gros comme une lentille ou un pois, de consistance élastique et cartilagineuse, qui diminue progressivement et finit par disparaître, en même temps que le pertuis se ferme ; la guérison est dès lors obtenue en une ou deux semaines. Ajoutons que nous avons vu aussi un fragment de lésion scrotale d'un lapin, introduit dans les bourses d'un autre animal, se mettre à grossir, sans contracter d'adhérences avec les tissus voisins, acquérir le volume d'un pois que l'on sentait dur et mobile sous la peau et qui disparut en quelques jours (L. n° 38). La recherche des spirochètes fut négative.

D'autres fois à l'érosion épidermique succède une ulcération petite, croûteuse et un peu déprimée au début. Elle fait assez vite des progrès et peut, en deux ou trois semaines, atteindre les dimensions d'une pièce de 2 francs. Elle ressemble assez à un bouton de quelques millimètres d'épaisseur, recouvert d'une croûte centrale, épaisse et noirâtre, sous laquelle se trouve une mince couche de pus. Assez rapidement le chancre décroît, et après guérison, il ne persiste qu'une cicatrice mince, tantôt légèrement pigmentée et non infiltrée, tantôt blanche, parcheminée, un peu étoilée.

On a signalé aussi une troisième forme de résultats positifs, dite « en grains », la peau du scrotum semble parsemée de grains de Sagou, depuis la grosseur d'un grain de millet, jusqu'à celle d'un pois. Tomaczewski les regarde comme une sorte d'embolie de spirochètes dans les vaisseaux lymphatiques de la peau. Nous n'avons jamais observé de cas semblables.

Enfin, nous avons vu, dans un cas, le chancre adhérent au testicule qui présentait macroscopiquement des lésions dégénératives évidentes. Il s'agissait d'une orchite circonscrite produite sans doute par une lésion de l'organe au cours de l'inoculation. Les accidents primaires obtenus en d'autres points de la peau, tels que l'arcade sourcilière, ou des muqueuses, prépuce, vagin, ne diffèrent que par leurs dimensions de la forme ulcéreuse que nous avons décrite.

3° INOCULATIONS TESTICULAIRES.

La première communication de Uhlenhuth et Mulzer (novembre 1909) ne mentionne encore que dix succès, avec un pourcentage variant de 8 à 25 0/0. Par des passages répétés leur matériel gagne en virulence et ils arrivent au seizième passage à réussir, dans plus de 75 0/0 des cas. Nous avons été moins heureux, puisque cette méthode, que nous avions employée au début, ne nous a donné aucun résultat. Il est vrai que nous n'employions qu'une sérosité très diluée. Les auteurs allemands, au contraire, se procurent la sérosité syphilitique humaine à l'aide d'un aspirateur spécial de Schuberg-Mulzer ; puis, au moyen d'une pipette en verre très effilée, ils l'insuffient directement dans le parenchyme testiculaire. Ils ne se servent du trocart que pour introduire le matériel de provenance animale, découpé en petits fragments.

Le tableau clinique sous lequel se déroulent les lésions testiculaires peut revêtir trois formes différentes :

1° Ulcération scrotale.

Analogue à ce qu'on obtient par inoculation sous-cutanée simple ;

2° Inflammation testiculaire chronique avec intégrité du scrotum. Ici on distingue deux cas. Tantôt, après une incubation plus ou moins longue, le testicule grossit, lentement, régulièrement et arrive à dépasser un œuf de pigeon. Cette tumeur ovale de

consistance ferme, élastique, ne peut plus rentrer dans le canal inguinal ; c'est l'orchite syphilitique diffuse et interstitielle. Tantôt, le testicule ne réagit que dans la partie inoculée, et la lésion se différencie parfaitement du tissu sain. C'est l'orchite syphilitique circonscrite.

Fait singulier, le liquide de ponction, visqueux mais clair, qu'on en retire contient une quantité de spirochètes peu mobiles ; vient-on à le diluer avec du sérum, ils reprennent leur mobilité normale.

Ajoutons que, dans cette forme, on observe couramment une adénopathie analogue à celle qui accompagne le syphilome humain ;

3° Inflammation chronique des enveloppes testiculaires, notamment de la vaginale.

Tantôt, celles-ci se prennent dans leur totalité formant une coque au testicule qui s'atrophie : c'est la périorchite syphilitique diffuse.

Tantôt, la tunique testiculaire présente ça et là des épaississements bien délimités et contenant de nombreux spirochètes : c'est la périorchite syphilitique circonscrite. Ce qu'il importe de savoir, c'est que les inoculations scrotales et les inoculations testiculaires offrent fréquemment des formes communes.

Dans les premières, le processus syphilitique peut atteindre le tissu testiculaire ; tandis que les secondes, au lieu de provoquer des lésions parenchymateuses, déterminent des ulcérations scrotales ou des formes en grains, identiques à celles que nous avons précédemment décrites.

Ajoutons que l'évolution est la même et que les testicules ainsi lésés peuvent guérir spontanément, en même temps que l'adénopathie disparaît.

B. — *Syphilis généralisée.*

Généralement les accidents primaires se cicatrisent spontanément et définitivement ; mais des récidives peuvent survenir plus ou moins longtemps après la guérison, soit à l'endroit même où se trouvait la lésion primitive, soit en un point symétrique, jusque-là demeuré sain (œil, testicule du côté opposé), soit en des points quelconques de l'organisme. Pareils faits ne peuvent s'interpréter que par une diffusion du virus à toute l'économie ; qu'elle ait lieu par voie lymphatique ou sanguine, peu importe car ces deux circulations ne sont pas tellement indépendantes qu'elles finissent par se pénétrer. D'ailleurs on est arrivé à reproduire ces lésions de syphilis généralisée, en injectant dans le torrent circulatoire un matériel très virulent et assez abondant, et il ne semble pas que le moindre doute puisse persister à ce sujet. Nous avons essayé d'y parvenir avec de la sérosité humaine, mais nous n'avons pas été plus heureux qu'Uhlenhuth et Mulzer au début de leurs essais. C'est qu'on ne peut guère retirer d'un chancre plus de 1/10 de centimètre cube de cette sérosité, et une telle quantité est tout à fait insuffisante pour provoquer par voie sanguine une syphilis généralisée. De plus, les spirochètes humains n'ont pas encore

acquis leur virulence optima pour le lapin. Il faut donc se servir d'un matériel de passage d'une infectiosité éprouvée. En moyenne, deux mois après l'injection, des signes généraux apparaissent ; le poil se hérisse et tombe par places, l'appétit diminue, et il survient un amaigrissement général.

Presque régulièrement le premier symptôme spécifique qui se manifeste, c'est l'apparition de deux petites tumeurs élastiques au niveau du cartilage du nez. En même temps survient un écoulement nasal, blanc jaunâtre, qui contient des spirochètes. Rapidement ces tumeurs atteignent les dimensions d'une demi noisette. La peau qui les recouvre est fortement soulevée, mais sans leur adhérer. Comme le développement se fait aussi aux dépens du canal nasal, la respiration devient très pénible et nécessite la mise en jeu des muscles respiratoires, comme en témoignent les mouvements d'ampliation thoracique et le bruit de cornage. Quelquefois les narines s'obstruent complètement, et l'animal étouffe. A l'extrémité de la queue, plus rarement au milieu, on perçoit aussi fréquemment une petite tumeur ovale et de consistance élastique, qui souvent s'ulcère superficiellement.

Enfin, pendant l'accroissement de ces lésions, apparaissent en différents points de la tête d'autres petites tumeurs particulières, rondes ou ovales, élastiques, de la taille d'une lentille ou d'un pois, ordinairement surmontées d'une petite croûte sèche, bien adhérente. Elles siègent dans la peau, sur le nez ou dans son voisinage, sur l'arcade sourcilière, à la

racine de l'oreille, sous le menton. Le liquide qu'on recueille à la ponction de ces différentes lésions est clair et filant ; il contient de nombreux spirochètes.

Presque toujours, à ce stade, il existe une conjonctivite intense avec force sécrétion, et le bord libre des paupières porte quelquefois de petites papules un peu molles. Enfin il peut arriver que la cornée se prenne aussi et qu'une kératite parenchymateuse unilatérale se développe avec injection péricornéenne et néo-formations vasculaires. Plus tard on voit survenir au niveau des phalanges, rarement au milieu des membres, des tumeurs légèrement pédiculées, en forme de cornues, et qui renferment des spirochètes. Puis la matrice unguéale rougit et desquame, les griffes tombent.

On a noté aussi, mais moins fréquemment, des syphilides papulo-ulcéreuses de la région ano-génitale, des ganglions que Tomaszewski considère comme constants, alors que Uhlenhuth et Mulzer n'en ont jamais observé.

Ces lésions seraient assez faciles à obtenir chez le lapin jeune, mais on est arrivé aussi à les reproduire chez des animaux adultes.

La syphilis généralisée du lapin, qui naguère était encore mise en doute, existe donc réellement, d'autant qu'à plusieurs reprises on a pu trouver, en pareils cas, des spirochètes dans le sang circulant. Et, à notre avis, c'est la question contraire qui doit se poser : même dans les formes localisées de la maladie, l'agent infectieux ne fait-il pas déjà irruption dans toute l'économie ?

Différents faits motivent une réponse affirmative : d'abord le spirochète est un agent très mobile qui se faufile rapidement dans les espaces conjonctifs ; on l'a même vu perforer la paroi des vaisseaux. Avec de telles propriétés, quoi d'étonnant qu'il puisse infecter l'organisme tout entier ?

D'autre part, dans les cas de lésions localisées graves, l'inoculation des organes internes a pu déterminer chez d'autres animaux des accidents de nature nettement spécifique : c'est donc qu'ils renfermaient un agent pathogène. Si la plupart du temps les manifestations secondaires ne se produisent pas, comme chez l'homme, c'est que chez l'animal la résistance cutanée n'est pas amoindrie comme chez lui. Sans doute aussi le sang du premier possède des forces défensives plus grandes que le sang humain, qui ne se paralysent que lorsque des quantités considérables de spirochètes inondent l'organisme.

III. — Structure histologique des lésions syphilitiques.

1° LÉSIONS OCULAIRES

Voici en résumé ce que constatèrent les premiers auteurs qui provoquèrent des lésions syphilitiques de la cornée, Bertarelli, Scherber, Tomasczewski, etc... Le processus débute par une dilatation des espaces lymphatiques interlamellaires et une augmentation légère du nombre des cellules étoilées. Puis il se

produit une infiltration notable de cellules mononucléées, souvent en foyers avec néoformations vasculaires.

Les altérations sont pour la plupart parenchymateuses et n'aboutissent que rarement à l'ulcération. Presque toujours limitées à la cornée, elles intéressent rarement l'iris. Pourtant on a décrit, à la surface de ce dernier, de petites papules constituées par une agglomération lymphocytaire autour de vaisseaux sanguins. Rappelons que si l'on emploie la méthode de Levaditi, pour découvrir facilement les spirochètes, il faut faire les coupes parallèlement à la surface cornéenne. On peut ainsi constater un nombre parfois considérable de ces parasites, logés entre les lamelles cornéennes dont ils suivent fidèlement les ondulations. Ils abondent surtout dans la profondeur, au voisinage de la membrane de Descemet ; nous avons dit aussi que les zones les plus riches sont, non pas celles qui sont le plus atteintes par le processus syphilitique, mais celles qui sont dans le voisinage de la lésion, et qui semblent peu altérées.

En résumé, les accidents primaires qui se manifestent au niveau de l'œil, se caractérisent par une mononucléose très marquée de type nettement lymphocytaire, avec tendance à l'accumulation périvasculaire.

Ces caractères se rapprochent suffisamment de ceux du syphilome initial, pour permettre de dire, qu'au point de vue histologique, la kératite parenchymateuse du lapin constitue un véritable chancre initial.

2° LÉSIONS SOUS-CUTANÉES.

Ces lésions, en tous points superposables à celles du syphilome humain, consistent le plus souvent en :

a) Une ulcération couverte de croûtes et dont le fond est constitué par un tissu en voie de nécrose. On y voit de nombreux globules de pus et un amas de cellules conjonctives et de globules blancs.

b) Une infiltration du derme par des globules blancs mononucléaires et par des plasmazellen ; cette infiltration offre une disposition péri-vasculaire très marquée. En même temps le tissu conjonctif des régions profondes du derme se modifie ; il s'épaissit considérablement et fournit ainsi la sensation d'induration caractéristique.

c) Les espaces lymphatiques sus-jacents sont dilatés et contiennent souvent une substance albumineuse coagulée. Enfin les vaisseaux eux-mêmes présentent de profondes modifications de leurs parois, surtout l'endothélium qui paraît épaissi et proliférant, au point d'obstruer parfois complètement la lumière vasculaire. Quant aux tréponèmes, ils se voient surtout au niveau des foyers d'infiltration péri-vasculaire, et on a pu en déceler un certain nombre dans la paroi et la lumière des vaisseaux. En certains points ils peuvent être si nombreux qu'ils masquent la structure des tissus. Ce sont, en somme, les mêmes lésions qu'on retrouve dans le chancre de l'homme.

3° LÉSIONS TESTICULAIRES.

Les lésions testiculaires offrent une structure analogue ; on note dans la profondeur un tissu lâche, composé de cellules fusiformes et étoilées, avec de larges espaces interstitiels, ce qui donne l'impression de tissu myxomateux.

A la périphérie se voit constamment une zone de cellules dégénérées, et fréquemment de petits amas cellulaires, avec nécrose centrale, entourés d'une couche de cellules en voie de dégénérescence graisseuse. En outre, on note des plasmazellen, des éosinophiles et des infiltrations périvasculaires.

Quant aux lésions de périorchite, elles sont constituées presque entièrement par du tissu fibreux pur, avec des plasmazellen et de petits infiltrats cellulaires. Il ne semble pas possible d'assigner, dans les orchites ou périorchites, de situation déterminée aux nombreux spirochètes qu'elles renferment.

4° LÉSIONS GÉNÉRALISÉES.

Les diverses manifestations de la syphilis généralisée, produite chez les lapins jeunes, se composent de tissu de granulations où l'on trouve beaucoup de plasmazellen et d'éosinophiles. En outre, on y voit souvent de grandes cellules, de formes irrégulières,

analogues à celles qu'on voit dans les gommes de l'homme.

Cette structure est toujours à peu près la même, qu'il s'agisse des tumeurs nasales, ou des nodules qui siègent sur les membres ou à la face. Elle se caractérise par sa richesse en spirochètes.

CHAPITRE V

Résultats obtenus en syphiligraphie à l'aide de l'expérimentation sur le lapin.

I. — Etiologie.

Nous avons vu que les lésions provoquées par l'inoculation au lapin d'un matériel humain contenant des spirochètes sont bien de nature spécifique. Ainsi en témoignent l'incubation caractéristique, dont la durée plus ou moins longue se rapproche assez de celle qu'on observe chez l'homme ; la possibilité d'inoculer les lésions obtenues, non seulement à d'autres lapins, mais encore à d'autres animaux : singe, cobaye, chèvre, etc... ; enfin la présence, dans toutes les manifestations cutanées et même dans le sang, du *Treponema pallidum*.

Nous verrons qu'on peut aussi considérer comme preuve de la spécificité des lésions présentées par le lapin, leur facile curabilité par l'atoxyl et le 606.

A vrai dire, le *Spirochæte pallida* devient, à certains moments et sous des influences que nous ne pourrions expliquer, très difficile à mettre en évidence.

Cependant quand les lésions présentent macroscopiquement des caractères spécifiques suffisamment nets, il est rare qu'avec une bonne technique et des examens répétés plusieurs jours de suite, on n'arrive pas à le mettre en évidence.

Les mêmes constatations ont été faites sur l'homme et sur les différents animaux accessibles au virus syphilitique. Elles permettent donc de considérer le *Treponema pallidum* comme l'agent causal de la syphilis. Il n'y a pas lieu, en effet, d'attribuer à un virus filtrable invisible les lésions obtenues, car un matériel d'inoculation manifestement virulent devient complètement inactif après filtration sur bougie Berkefeld (Uhlenhuth et Mulzer).

Pourtant, on pourrait encore objecter que le *Treponema* n'est qu'un saprophyte vulgaire, hôte banal des lésions syphilitiques. Pour réfuter complètement cette objection, une dernière preuve manquait : il fallait arriver à cultiver le tréponème et à reproduire à l'aide des cultures obtenues des lésions syphilitiques. De nombreux essais avaient été faits dans ce sens, mais sans résultats. Par le procédé des sacs en collodion introduits dans la cavité péritonéale du lapin, on était déjà arrivé à cultiver différents spirochètes ; celui de la syphilis résistait toujours, quand Levaditi et Mac Instosh eurent l'idée de placer ces sacs, ensemencés de spirochètes, dans le péritoine du

singe. Ils obtinrent ainsi des cultures abondantes, mais impures, d'un spirochète ressemblant au pallida, mais non pathogène pour l'animal.

En 1909, Schereschewsky parvint à obtenir *in vitro* des cultures impures de tréponèmes, en enfouissant un fragment de tissu syphilitique au fond d'un tube rempli de sérum de cheval de consistance gélatineuse. Après dix jours d'étuve à 37°, il vit se développer autour du fragment une couche grisâtre, formée en grande partie de *Spirochæte pallida.*

Différents auteurs parvinrent au même résultat avec des variantes de technique, mais toujours les cultures obtenues étaient impures. Mühlens, le premier, réussit à obtenir des cultures pures. Ce fut le hasard qui lui enseigna la technique à suivre : au cours de ses expériences, certains tubes furent contaminés par une impureté bactérienne très avide d'oxygène ; à la surface du milieu de culture se forma une pellicule épaisse, sous laquelle les spirochètes cultivèrent avec vigueur, tandis qu'ils ne poussaient pas sur les tubes ensemencés aseptiquement.

La morphologie des microorganismes ainsi obtenus était des plus variables. D'autre part, toutes les tentatives d'inoculation aux animaux avaient échoué ; aussi beaucoup de bactériologistes considéraient le spirochète cultivé comme différent du pallida, quand Bruckner et Galasesco, puis Sowade obtinrent des lésions syphilitiques par inoculation de cultures impures.

Enfin Noguchi, en ensemençant, à l'abri de l'air, des tubes de sérum contenant des fragments de reins

et de testicules de lapins normaux, parvint à réaliser des cultures pures avec lesquelles il provoqua chez le lapin des orchites syphilitiques nettes, très riches en spirochètes.

Hoffmann a pu obtenir des cultures pures en partant des lésions humaines, les inoculer avec succès au lapin et les recultiver en partant de ce dernier.

Enfin, Sowade est arrivé à déterminer dans cinq cas chez des lapins une syphilis généralisée par injection, dans le torrent circulatoire, de spirochètes cultivés.

S'il reste définitivement acquis que le *Spirochæte pallida* est bien l'agent causal de la syphilis, une question pourtant reste pendante : le parasite est-il toujours identique à lui-même, ou subit-il à certains moments des transformations considérables, qui permettent de lui attribuer un cycle évolutif. En faveur de cette dernière hypothèse serait le fait que nombre d'expérimentateurs ont trouvé à côté de lui, aussi bien dans les lésions que dans les cultures, un bacille allongé en forme de bâtonnet. Spengler considère même le tréponème comme une forme pseudo-filamenteuse de ce bâtonnet syphilitique qu'il aurait cultivé à l'aide de pureté, et à l'aide duquel il aurait obtenu, chez le lapin, des gommes syphilitiques riches en spirochètes. La chose ne nous semble pas impossible, car nous avons fréquemment rencontré ces bacilles allongés, très visibles à l'ultramicroscope. Mais il serait prématuré, à l'heure actuelle, de leur accorder la moindre parenté avec le spirochète, et il y a

lieu d'attendre pour cela des expériences démonstratives.

II. — Pathogénie.

On sait que la pénétration du virus syphilitique dans l'organisme nécessite une porte d'entrée, si petite soit-elle, l'agent pathogène de la syphilis étant incapable de traverser la peau et les muqueuses saines. Bien plus, l'expérience montre que les plaies largement ouvertes et saignantes sont plutôt un obstacle à la pénétration du microbe. Mais ce qu'on n'a pu encore expliquer de façon valable, c'est l'affinité du spirochète pour certains milieux et pour certains tissus. Nous avons déjà étudié le mécanisme de l'incubation, les différents facteurs qui font varier sa durée, et montré que bien avant l'apparition du syphilome, le spirochète s'est répandu dans les tissus avoisinants. Il nous reste à examiner maintenant comment il envahit l'organisme, et par quelle voie. On sait depuis longtemps qu'au début du chancre le virus syphilitique s'est déjà répandu dans le sang et les organes ; et ce n'est plus dans le but d'éviter une généralisation de la maladie, que certains médecins proposent encore l'excision du chancre, mais pour supprimer un foyer de pullulation spirillaire.

L'expérimentation sur le lapin a confirmé ces données, puisqu'elle permet, avec les ganglions, le sang, les organes hématopoiétiques et les testicules d'ani-

maux présentant des accidents primaires, de transmettre la syphilis à des animaux sains.

Il est donc certain que le virus syphilitique abandonne rapidement l'endroit où il a été déposé, pour se répandre dans l'organisme. Quelles voies suit-il ? On a incriminé : tantôt la voie sanguine, tantôt la voie lymphatique, ou bien les deux à la fois. L'expérimentation prouve l'importance du milieu lymphatique, et pour la pullulation, et pour le transport du spirochète. En effet, nous avons vu que la cornée, où il n'existe qu'une circulation lymphatique, constitue pour le lapin un excellent milieu de culture, et l'on sait depuis longtemps que la première manifestation de la généralisation du virus est l'apparition d'une adénopathie plus ou moins rapprochée de la porte d'entrée. Mais l'étude expérimentale a mis également en lumière le rôle de la circulation sanguine, dans la diffusion des tréponèmes. Nous avons vu qu'il suffisait de les injecter en quantité suffisante dans le torrent circulatoire pour provoquer des manifestations généralisées ; que durant toute la maladie, aussi bien pendant les poussées actives que pendant les accalmies, le virus se localise de préférence dans les tissus hématopoiétiques et le testicule. Seuls de tous les viscères provenant d'animaux syphilisés, ces organes sont capables de transmettre l'infection d'une façon à peu près permanente.

A cette affinité élective du tréponème pour ces deux sortes de tissus, se trouvent intimement liées deux questions importantes : l'élaboration des anticorps

spécifiques et l'interprétation du mécanisme de la syphilis héréditaire.

Il est à peu près admis qu'au cours des diverses infections, l'organisme lutte contre les microbes pathogènes en acquérant des propriétés défensives désignées sous le nom d'anticorps, et que ceux-ci sont fabriqués par les organes hématopoiétiques. C'est, en effet, dans la rate, les ganglions et surtout la moelle osseuse qu'on les a trouvés, avant qu'on ait pu les déceler dans le sang.

On peut légitimement penser que les parasites, englobés, mais non détruits par les globules blancs, sont amenés par eux au niveau de ces organes où le tissu lymphoïde est si développé ; ils peuvent y être détruits, ou tout au moins paralysés par l'action de ces anticorps, jusqu'au jour où, ces derniers étant devenus insuffisants, ils pullulent de nouveau et deviennent la source de nouveaux accidents.

Non moins intéressante à étudier serait la transmission de la syphilis paternelle au produit de la conception par contagion directe, en dehors de la mère. L'expérimentation a montré, comme nous l'avons vu, que le virus syphilitique existe dans le tissu testiculaire et dans sa sécrétion, en dehors de toute manifestation apparente. Il en résulte que l'ovule peut être contaminé par un spermatozoïde vecteur du parasite, et que l'infection peut être transmise au fœtus, sans engendrer de lésions chez la mère. Il se peut que celle-ci soit immunisée par le passage de substances antitoxiques à travers le filtre placentaire, et on s'explique ainsi la loi de Colles :

« La femme, saine en apparence, qui donne naissance à un enfant syphilitique, ne contracte pas la syphilis. »

A cette question de la localisation testiculaire des spirochètes se rattachent encore les intéressants problèmes de la syphilis conceptionnelle et de l'imprégnation syphilitique ou syphilis d'emblée chez la mère. Nous ne faisons que les signaler à l'attention des chercheurs.

III. — Diagnostic.

Nous avons indiqué comment se pratique la recherche du tréponème dans les lésions spécifiques, soit à l'aide de l'ultramicroscope, soit sur des frottis, — surtout par la méthode de l'encre de Chine, — soit enfin sur des coupes. Mais il arrive que, parfois, ces diverses recherches demeurent infructueuses ; leur technique est, en effet, assez délicate, et, d'autre part, le tréponème peut, comme nous l'avons vu, disparaître momentanément de certains points des lésions. Il serait donc utile d'avoir à sa portée un moyen de contrôle qui renforcerait et au besoin suppléerait les méthodes bactériologiques pures.

Thibierge et Ravaut ont proposé l'inoculation à la paupière du macaque ; mais il est beaucoup plus simple de recourir au lapin, comme l'ont préconisé Uhlenhuth et Mulzer. Ces deux auteurs sont arrivés, en perfectionnant leur technique, à réussir des inoculations avec des produits paraissant totalement

dépourvus de spirochètes. Il va de soi qu'on ne fera entrer en ligne de compte pour le diagnostic que les inoculations suivies de succès, et il faut espérer qu'on arrivera un jour à obtenir du lapin le même service qu'on retire du cobaye pour la tuberculose.

Une autre question mérite aussi de retenir tout particulièrement l'attention : c'est l'utilisation de lésions syphilitiques du lapin comme antigène dans la séro-réaction de Wassermann, et l'étude des renseignements fournis par le séro-diagnostic chez les animaux.

Nous n'entrerons pas dans les détails concernant le principe de la W. R., basé sur les expériences de Bordet et Gengou. Rappelons seulement que Wassermann, Neisser et Bruck eurent l'idée d'appliquer au séro-diagnostic de la syphilis la méthode des deux auteurs belges. Ils expérimentèrent d'abord sur le singe, en remplaçant la culture pure de spirochètes par une trituration de foie hérédo-syphilitique. En mettant en présence du sérum inactivé de singe syphilitique, des extraits de foie hérédo-syphilitique et du sérum alexique, ils constatèrent la fixation du complément.

Dès 1907, Bruck et Schucht font des recherches dans le même sens sur six lapins atteints de kératite nettement spécifique. Mais ils ne trouvent ni antigène syphilitique dans l'extrait de sang, ni anticorps dans le sérum. De même, Schucht et Bertarelli n'obtiennent que des insuccès.

En 1909, Truffi arrive à des résultats différents : huit lapins, qui présentaient des lésions syphilitiques,

donnèrent une réaction positive. Sur trois lapins sains, témoins, on trouva deux réactions négatives et une fortement douteuse. En serrant davantage la technique, et en se mettant dans des conditions plus rigoureuses, il obtint le même résultat chez les lapins syphilitiques ; par contre, deux lapins normaux sur huit présentaient une réaction nettement positive. Le sero-diagnostic de la syphilis expérimentale du lapin n'a donc pas grande valeur, puisqu'il est positif même chez les animaux sains.

Pourtant, dernièrement, Blumenthal et Meyer auraient trouvé un nouveau procédé, grâce auquel les animaux sains ne donnent plus que des réactions négatives. Mais cette question est encore à l'étude.

Le mode d'action des produits employés dans la réaction de Wassermann a donné lieu à bien des discussions ; on a employé comme antigène des extraits de foie normal, de cœur de cobaye, même des sels biliaires. Néanmoins il reste bien acquis que ce sont les viscères spécifiques et chargés de tréponèmes qui constituent l'antigène le meilleur et le plus sûr. Malheureusement le foie d'hérédo-syphilitique n'est pas très facile à se procurer, et ses extraits n'ont pas toujours la même activité. C'est pourquoi Simonelli s'est demandé si on ne pourrait pas le remplacer par la cornée syphilitique du lapin.

A la suite d'expériences entreprises dans ce sens, il a obtenu des résultats nettement positifs. Sans entrer dans le détail de ses recherches, disons seule-

ment qu'il se servit comme antigène d'extrait de kératite, préparé dans la proportion de 1 de tissu pour 10 de solution de NaCl à 8,5 pour 1000, et, comme contrôle, d'un extrait de cornée normale fait dans les mêmes proportions. Le système hémolytique était constitué par du sérum frais de cobaye, et des globules rouges de brebis. Il conclut que « les cornées syphilitiques de lapin peuvent avec une grande utilité pratique servir d'antigène dans la réaction de Wassermann ». Mais ces résultats n'ont plus été retrouvés par Uhlenhuth et Mulzer, et appellent encore de nouvelles recherches.

La méthode de Wassermann, quelque utile qu'elle soit, ne saurait actuellement devenir d'un usage courant. La difficulté de réunir et d'entretenir le matériel indispensable, la délicatesse des manipulations nécessitent toute l'attention d'un technicien rompu au laboratoire. Aussi a-t-on cherché une réaction plus aisée. C'est ainsi que Noguchi a expérimenté sur le lapin une intra-dermo réaction à la luétine, fine émulsion, chauffée à 60°, d'une culture pure de spirochètes. Injectée dans le derme à la dose de 0 centimètre cube 05, elle provoque la formation d'une papule au point d'injection et une petite élévation thermique chez l'homme. Elle ne rendrait de services appréciables que dans la syphilis tertiaire.

Quoi qu'il en soit, on voit tout le profit que l'on peut tirer du lapin syphilitique pour éclairer un diagnostic si souvent obscur, surtout en dehors des manifestations cutanées.

IV. — Thérapeutique.

Il est bien difficile de suivre chez l'homme le mode d'action des divers médicaments employés dans le traitement de la syphilis. Il y aurait lieu d'étudier, par des biopsies multiples, l'évolution histologique des lésions, la raréfaction, puis la disparition des parasites, enfin l'immunisation de l'organisme.

Jusqu'à présent, ces questions ont été fort peu poussées. Pourtant, avant 1905, Neisser avait entrepris, chez des singes contaminés, des recherches concernant l'influence du mercure sur l'évolution de la maladie, et montré qu'il n'empêche en rien l'éclosion des accidents primaires, ni la généralisation de l'infection. Mais, depuis, les composés arsénicaux ont failli détrôner le mercure, et c'est sur eux surtout que s'est portée toute l'attention des expérimentateurs.

Les diverses propriétés thérapeutiques des nouveaux médicaments furent essayées principalement sur le lapin. Dès 1907, Uhlenhuth et Hoffmann étudiaient, chez cet animal, l'action préventive et curative de l'atoxyl dans la syphilis. Sur huit lapins inoculés dans la chambre antérieure de l'œil avec des fragments de cornée riche en spirochètes (8e passage), deux furent traités par l'atoxyl, à doses progressives de 0 gr. 05 à 0 gr. 10, en injections intra-veineuses, renouvelées tous les quatre jours. Ils ne présentèrent pas de kératite syphilitique. Parmi les animaux

témoins, un mourut de septicémie, et trois présentèrent une kératite syphilitique ; les deux derniers restèrent sains. D'autres expériences, faites par ces auteurs et par Levaditi, donnèrent des résultats à peu près semblables. On en conclut que ce médicament n'agit pas directement sur le parasite, mais qu'il renforce les moyens de défense de l'organisme.

Depuis cette époque, de multiples expériences furent entreprises sur le lapin par Ehrlich et Hata, pour éprouver la toxicité et l'efficacité des combinaisons arsénicales qu'ils destinaient au traitement de la syphilis. Sans parler de l'arsacétine, de l'arsénophénylglycine, antisyphilitiques très puissants, mais très toxiques, nous rappellerons la découverte sensationnelle du 606 ou Salvarsan. C'est sur le lapin que furent étudiées ses propriétés thérapeutiques, et les résultats qu'on obtint furent merveilleux. C'est ainsi qu'avec une dose unique de 0 gr. 006 par kilogramme d'animal, Hata provoqua la guérison rapide (en douze jours) des kératites parenchymateuses, produites chez le lapin par inoculation à l'œil de produit syphilitique. Il ne constata jamais de récidives. Il en fut de même pour le chancre scrotal du même animal, ou des doses 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme faisaient, en vingt-quatre heures, disparaître tous les tréponèmes.

En même temps, on étudiait chez le lapin encore le mode d'action de l'arséno-benzol sur les tréponèmes et les lésions syphilitiques. Levaditi put constater que onze heures après l'injection médicamenteuse, les

parasites perdent leur pouvoir pathogène, bien qu'ils persistent mobiles dans les lésions, vingt-quatre et même quarante-huit heures plus tard. Souvent cependant au bout d'une journée, il devenait impossible de les déceler par l'ultramicroscope ; mais alors l'examen de coupes de la lésion, imprégnées à l'argent, montrait la présence des parasites dans les tissus. On a vu de la sorte les tréponèmes changer de forme, devenir irréguliers, moniliformes, se mettre en boules et finalement se transformer en granules, qui deviennent la proie des phagocytes, des macrophages en particulier. Mais si la virulence et la vitalité des spirochètes se ressentent très vite de l'injection du 606, par contre la résorption de leurs cadavres s'opère lentement. Enfin, à mesure que la lésion évolue vers la guérison, les infiltrats périvasculaires disparaissent et le tissu conjonctif interstitiel s'épaissit. Le processus de réparation aboutit à la formation d'un tissu cicatriciel, recouvert d'une couche épidermique d'aspect normal.

Il serait également possible de vérifier sur des lapins inoculés l'assertion de Hallopeau, qui préconise l'hectine en injection locale, comme un traitement abortif de la syphilis. Mais semblable procédé, outre qu'il est fort douloureux et quelquefois nocif chez l'homme, ne nous paraît pas appelé à plus de succès que l'excision du chancre, puisque dès l'apparition de ce dernier, l'organisme entier est déjà contaminé par le spirochète. Aussi, en présence des insuccès fournis par les tentatives d'excision ou de destruc-

tion de l'accident primaire constitué, on a essayé de traiter la syphilis par une méthode préventive locale, aussitôt que possible après le contage suspect.

Et de fait, Metchnikoff et Roux en frictionnant le point inoculé avec une pommade au calomel à 1/3, de une heure à dix-huit heures après l'inoculation, ont vu régulièrement la syphilis avorter chez le singe.

Malheureusement, la clinique n'a pas confirmé ces brillants résultats, et nous croyons que des expériences plus nombreuses ont pu mettre à maintes reprises en défaut l'efficacité de la fameuse pommade au calomel.

Depuis quelque temps, on s'était demandé, en présence des insuccès du mercure dans certains cas de syphilis, si ce médicament ne produisait pas une accoutumance des spirochètes, et ne créait pas des races mercurio-résistantes. Or, on a remarqué que le 606 ne met pas du tout à l'abri de récidives ultérieures, et que celles-ci sont de moins en moins influencées par le traitement arsénical. La question s'est donc posée de savoir si le Salvarsan, ainsi introduit dans l'économie, ne produisait pas aussi des races arséno-résistantes qui échapperaient à l'influence thérapeutique de l'arsenic.

Cette idée fut soutenue par Milian, puis par Ravault, mais niée par Gaucher. Il semble que des essais faits sur le lapin pourraient utilement solutionner le problème.

V. — Immunité.

On désigne sous le nom d'immunité la propriété que possède un organisme de rester insensible à certaines infections. Jusqu'à ces derniers temps, on avait cru les animaux complètement réfractaires au virus syphilitique, et on leur attribuait à son égard une véritable immunité naturelle. On sait maintenant que pour un certain nombre d'entre eux, le singe et le lapin en particulier, cette propriété n'est qu'apparente. D'autre part, c'est une loi générale, depuis longtemps comme en clinique, que la syphilis confère au sujet atteint une résistance particulière qui le met à l'abri d'une nouvelle contamination : c'est l'immunité acquise, qui, en se transmettant aux rejetons de procréateurs syphilitiques, devient héréditaire. Ces notions générales furent longtemps enveloppées d'obscurités que la syphilis expérimentale a déjà éclaircies en partie. Nous ne pouvons ici étudier les facteurs et les variations de l'immunité chez l'homme et les divers animaux, ni rappeler toutes les tentatives qui ont été faites pour la produire. Nous ne mentionnerons que ce qui a été fait à ce sujet chez le lapin.

Il est maintenant hors de doute qu'il n'existe pas chez lui d'immunité naturelle. L'existence même d'une immunité acquise, un instant admise, est encore sujette à caution. Dès ses premiers succès d'inocula-

tion, Bertarelli s'était occupé de cette question, mais n'avait pu la résoudre. Il admettait seulement que la kératite syphilitique confère une immunité locale, à l'égard du virus humain, mais non du virus de passage. Truffi fut plus affirmatif. Sur la foi de ses recherches, il conclut que les chancres du scrotum produisent une immunité absolue contre les inoculations ultérieures. Elle existe pour tous les virus, et n'est pas seulement limitée à la peau, mais paraît s'étendre à la cornée. Ossola soutint les mêmes idées. Depuis, Uhlenhuth et Mulzer sont arrivés à des conclusions tout à fait opposées : ils n'ont pas constaté plus d'immunité à la suite des orchites spécifiques, qu'après les kératites les plus graves. La plupart de leurs réinoculations furent suivies de succès aussi bien pendant l'évolution des premières manifestations, qu'après leur guérison.

En présence d'expériences aussi contradictoires, il est bien difficile d'être fixé ; il devient donc impossible aussi de se faire une opinion sur les diverses tentatives faites pour conférer au lapin une immunité active. La plupart n'ont d'ailleurs fourni aucun résultat. C''est ainsi que Bertarelli injecta à ses lapins, à plusieurs reprises (19 fois en 2 mois), des cornées de lapins, riches en spirochètes et broyées dans un mortier : il observa tout au plus un léger retard dans l'apparition de la kératite, et il conclut qu'il paraît peu probable d'arriver par ce procédé à une immunisation active.

Truffi eut recours à l'introduction sous-cutanée d'un extrait de foie hérédo-syphilitique. Le résultat

de ses recherches fut constamment négatif. En somme, jusqu'à présent, l'emploi d'un virus atténué, soit par des passages successifs sur divers animaux, soit par des moyens physiques ou chimiques (chaleur, filtration...), n'a fourni aucun succès appréciable.

En revanche, les rares essais de vaccination pratiqués chez le lapin par Uhlenhuth et Mulzer avec un vaccin provenant de syphilomes testiculaires, ceux de Grouven avec un vaccin obtenu à l'aide de cultures impures de spirochètes, auraient hâté la guérison et empêché des récidives, en provoquant des réactions générales et locales analogues à celles de l'alt-tuberculine de Koch. Mais ces résultats demandent confirmation et appellent des expériences plus nombreuses.

Les tentatives faites pour déceler des propriétés immunisantes dans les liquides humoraux du lapin, n'ont pas été couronnées de succès ; et l'on n'est pas encore arrivé à produire chez lui une immunité passive. Les essais de traitement préventif ou curatif, faits pas Trutti au moyen de sérum de lapins atteints de syphilis évolutive ou guérie, ne donnèrent aucun résultat. Des observations faites par Uhlenhuth et Mulzer, il ne semble pas ressortir non plus qu'il existe des anticorps spécifiques dans le sang des lapins syphilitiques. Leur sérum ne montra jamais le moindre effet prophylactique ou thérapeutique.

Enfin les mêmes auteurs ne lui ont jamais trouvé la moindre propriété agglutinative. Mais nous savons que récemment Jeanselme et Touraine ont mis en évidence des agglutinines spécifiques dans le sérum humain, et il est probable que des recherches mieux

conduites démontreront dans le sang du lapin syphilitique des propriétés analogues.

En résumé, toutes les recherches faites en vue de provoquer une immunisation, soit active, soit passive, contre la syphilis, sont encore à l'état d'ébauche, mais elles permettent d'espérer qu'on pourra obtenir un jour un sérum jouissant de propriétés non seulement parasiticides, mais encore curatives.

———

CHAPITRE VI

Recherches personnelles.

Nos idées concernant la syphilis expérimentale du lapin, ont passé par quatre phases successives, et nous allons montrer comment nous avons été amené à les modifier. Tout d'abord, nous avons commencé nos recherches sans autres renseignements que l'article de Uhlenhuth et Mulzer (D. M. W., janvier 1911), et nous avons cru qu'il suffisait d'introduire dans l'organisme du lapin un matériel syphilitique contenant des spirochètes pour obtenir des lésions. Nous pratiquâmes huit inoculations sans aucun résultat. Cependant nous avions fait quelques recherches sur la question, et dans une deuxième série d'expériences, nous eûmes recours à un virus plus concentré et à des animaux plus jeunes. Les inoculations oculaires, cutanées, intra cardiaques, faites dans ces conditions, ne furent couronnées d'aucun succès.

Pendant une absence d'un mois, nécessitée par des obligations militaires, en pleines vacances, nous dûmes laisser nos animaux sans contrôle. A la rentrée de novembre 1911, les inoculations furent reprises avec des fragments de tissu syphilitique introduits dans l'œil.

Elles provoquèrent l'apparition de lésions que nous avons étudiées avec le Docteur Vernier, chef de clinique ophtalmologique. Ces lésions semblaient dues aux traumatismes, elles ne montrèrent jamais de spirochètes. Dès la fin de juin 1911, nous avions écrit à M. Uhlenhuth une lettre qui resta sans réponse. M. Hoffmann, de Bonn, auquel, sur la recommandation de M. le Professeur Spillmann, nous avions demandé l'envoi d'un animal inoculé, n'avait pu nous donner que sa technique d'inoculation. Notre Maître écrivit alors à M. Levaditi, de l'Institut Pasteur, qui consentit à nous montrer la manière de pratiquer les inoculations sous-scrotales. Le 4 mars, nous avons commencé une nouvelle série de recherches qui furent enfin suivies de succès.

Nos échecs répétés tenaient à de nombreuses fautes de technique et aussi à une insuffisance des investigations microscopiques.

C'est pourquoi nous avons cherché à préciser de façon aussi détaillée que possible les divers modes d'inoculation à employer. Entre temps, nous nous étions occupés de préparer le matériel nécessaire pour faire sur nos lapins des réactions de Wassermann types.

Malheureusement nous ne pûmes arriver à obtenir un bon antigène.

D'autre part, nos inoculations ne réussissant pas, nous abandonnâmes ce travail.

Nous ne fûmes pas plus heureux dans les essais de culture de tréponèmes faits en collaboration avec le Dr Jacquot, préparateur à l'Institut sérothérapique de l'Est.

Nous avions cru, à certains moments, que les diverses races de lapins pouvaient offrir des terrains plus ou moins réceptibles à l'inoculation. Nous nous sommes servi de quarante-deux lapins de différentes races (albinos, lapins à poils soyeux, à poils courts), et nous n'avons pas l'impression d'avoir observé une différence dans leur manière de réagir.

Nous n'avons pas noté, non plus, une sensibilité plus grande des animaux jeunes que des autres, mais ceci tient au nombre peu considérable de nos succès.

Notre matériel d'inoculation provenait presque toujours de chancres, deux fois seulement de papules hypertrophiques de la région ano-génitale, et dans un cas, de foie hérédo-syphilitique. Au début, nous avons employé des produits dilués dans du sérum, puis purs ; et plus tard, nous avons inoculé des fragments de lésions.

Enfin, quand nous avons pu obtenir des kératites et des chancres du scrotum, nous avons fait des passages qui ont jusqu'à présent réussi et que nous continuerons, de manière à augmenter la virulence de notre matériel, avant de procéder à de nouvelles recherches.

Les inoculations pratiquées sont au nombre de soixante-dix sept ; elles ont porté sur quarante-deux lapins, car certains de ces animaux subirent plusieurs inoculations.

Nous n'avons obtenu, et nous avons dit pourquoi, que sept résultats positifs, soit un peu moins de 10 0/0. Ce chiffre se rapproche sensiblement de ceux donnés par Uhlenhuth et Mulzer à leurs débuts. Ces auteurs, en effet, lors de leurs premières communications, n'avaient réussi que dans 8 à 25 0 0 des cas.

Il en fut de même pour Truffi qui signale seulement 14 0/0 de résultats positifs. Et ceci vérifie bien cette assertion de Uhlenhuth et Mulzer qu'on retrouve dans plusieurs de leurs articles : « Pour réussir, il faut du temps, de la patience et de l'argent. »

Les résultats obtenus se décomposent ainsi :

Kératite parenchymateuse diffuse, puis ulcérée (lapin n° 31, œil droit).

Kératite parenchymateuse (lapin n° 40, œil droit).

Chancre du scrotum droit, avec lésion testiculaire (lapin n° 32).

Chancre du scrotum gauche (lapin n° 33).

Chancre du scrotum droit (lapin n° 37).

Syphilome du scrotum droit (lapin n° 41)

Et du scrotum gauche (lapin n° 42).

En somme, deux kératites et cinq lésions cutanées.

Nous pourrions en ajouter un certain nombre d'autres douteuses, que nous avons rigoureusement écartées, parce que le diagnostic n'en a pas été confirmé par la découverte du *Treponema pallidum.*

Nous avons réussi jusqu'au 2e passage avec les

fragments de chancres du scrotum, mais les lésions ont disparu trop vite pour nous permettre de nouvelles inoculations.

La période d'incubation s'est progressivement abaissée de cinq semaines à trois, puis deux.

Mais en même temps les lésions perdaient en importance et tendaient beaucoup plus rapidement à la guérison. Si bien que la cicatrisation hâtive des accidents du 2e passage nous a empêché d'inoculer une nouvelle série.

Il n'en a pas été de même pour les inoculations cornéennes ; tandis que la première kératite avait présenté une incubation de cinq semaines, la deuxième mit plus de deux mois à se déclarer. Ajoutons enfin que les kératites et les lésions scrotales proviennent de deux inoculations faites avec du virus humain, prélevé sur des papules hypertrophiques de la région génitale.

Les accidents primaires, utilisés comme matériel d'inoculation, ne nous ont pas jusqu'ici donné de succès.

CHAPITRE VII

Observations.

Première série.

LAPIN N° 1 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité obtenue par raclage d'un chancre de la grande lèvre droite, chez une femme non encore traitée. Tréponèmes assez nombreux. Dilution de la sérosité dans 4 centimètres environ de sérum physiologique.

10 mars 1911. — Inoculation intra-testiculaire bilatérale, faite avec 1 centimètre cube de dilution.

Les jours suivants, l'animal ne présenta aucune réaction inflammatoire, ni locale, ni générale. Il resta en observation pendant cinq mois, sans manifester le moindre symptôme de syphilis.

LAPIN N° 2 (Femelle adulte).

Matériel d'inoculation : Le même que pour le n° 1.

10 mars 1911. — Inoculation intra-veineuse : 1 centimètre cube de dilution est injectée dans la veine externe de chaque oreille. Pas de phénomènes réactionnels dans les jours qui suivent.

9 Mai. — On constate un petit kyste de l'oreille droite, à peu près au niveau du point d'inoculation. Mais son aspect est celui d'un kyste sébacé.

16 mai. — Ce kyste est incisé et donne issue à une matière grasse, onctueuse, où l'examen ultra-microscopique ne montre pas de tréponèmes. L'animal resta en observation jusqu'en août sans présenter aucune lésion.

La recherche de spirochètes dans le sang, pratiquée le 11 avril et le 3 mai, demeura sans résultats.

LAPIN N° 3 (Femelle adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité provenant d'un chancre de la grande lèvre droite, chez une femme qui avait reçu la veille une injection intra-musculaire de 606. La sérosité fut diluée dans 2 centimètres cubes de sérum physiologique, où l'on rechercha ensuite sans succès des tréponèmes.

15 mars 1911. — Inoculation intra-veineuse. Injection dans la veine externe de l'oreille droite de 2 centimètres cubes de cette dilution.

17 mars. — Au lieu d'inoculation, petit nodule inflammatoire qui disparaît en trois ou quatre jours, avant qu'on

ait eu le temps de l'examiner au point de vue bactériologique.

11 avril et 3 mai. — On recherche sans succès la présence de microorganismes dans le sang.

LAPIN N° 4 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité obtenue par raclage d'un chancre du sillon balano-préputial, et diluée dans 2 centimètres cubes de liquide physiologique (Tréponèmes assez nombreux).

18 mars 1911. — Inoculation intra-testiculaire bilatérale de 1 centimètre cube du matériel ainsi préparé.

19 mars. — Les bourses de chaque côté sont rouges, volumineuses, douloureuses au toucher. La température rectale est à 39°5. Cet état persiste les jours suivants.

27 mars. — Les phénomènes inflammatoires ont presque disparu.

8 avril. — Une légère induration qui persistait à droite, a complètement disparu, avant qu'un examen bactériologique ait été pratiqué.

LAPIN N° 5 (Femelle adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité de raclage d'un chancre du sein, traité la veille par une injection de biiodure de mercure. La dilution se fait dans 3 centimètres cubes environ de sérum (Tréponèmes nombreux).

20 mars 1911. — Injection intra-veineuse bilatérale (veine externe des oreilles) du matériel ci-dessus. Une partie du liquide se répand dans le tissu cellulaire sous-

cutané, ce qui donne un petit nodule œdémateux disparu le lendemain.

Aucune manifestation syphilitique jusque fin août, où l'animal cesse d'être observé. Les tréponèmes ne furent recherchés qu'une fois dans le sang et sans succès.

LAPIN N° 6 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité obtenue par raclage de chancres multiples des grandes lèvres, datant de près d'un mois, et traités jusqu'alors par ingestion de pilules de protoiodure. Le virus contenant de nombreux spirochètes, est dilué dans 2 centimètres cubes de sérum.

28 mars 1911. — On injecte 1 centimètre cube de ce dernier dans chacun des testicules. L'animal présentait sur le cou quelques placards eczémateux qui disparurent par la suite.

29 mars. — Légère réaction inflammatoire localisée qui disparaît les jours suivants.

25 avril. — On remarque que le testicule gauche est induré et légèrement augmenté de volume.

29 avril. — On le ponctionne, mais on ne retire qu'une goutte de sang qui, examinée à l'ultra-microscope, ne montre pas de spirochètes.

4 mai. — Ablation du testicule gauche qui présente des points jaunâtres caséifiés. Une portion est triturée avec du sérum et examinée à l'ultra-microscope sans qu'on trouve de tréponèmes ; on note la présence de quelques spermatozoïdes. Le reste est fixé, coupé, coloré par la méthode de Levaditi (imprégnation au nitrate d'argent). On n'y trouve pas non plus de tréponèmes.

LAPIN N° 7 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Foie de fœtus hérédo-syphilitique ne contenant que de rares tréponèmes peu mobiles. On le triture avec du sérum physiologique selon la méthode de Uhlenhuth, et on filtre au bout de trois quarts d'heure.

31 mars 1911. — Inoculation intra-testiculaire bilatérale de 2 centimètres cubes environ de filtrat.

Le lendemain vive réaction inflammatoire, analogue à celle du n° 4, mais qui disparaît en quelques jours.

Cinq mois après, l'animal n'avait encore présenté aucune lésion cutanée.

LAPIN N° 8 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité de raclage d'un chancre du prépuce, contenant des tréponèmes assez nombreux et diluée dans 1 centimètre cube de sérum.

7 avril 1911. — Injection sous-cutanée bilatérale dans le sillon génito-crural.

L'animal ayant été épilé au Rusma, ne présenta que quelques érosions superficielles, dues aux caustiques et qui se cicatrisèrent en quelques jours, en même temps que les poils repoussaient.

Deuxième série.

LAPIN N° 9 (Femelle adulte).

Matériel d'inoculation : Raclage d'un chancre du méat (homme), dilution dans 1 centimètre cube environ de sérum.

11 mai 1911. — Ponction de l'œil droit avec une seringue de Pravaz, injection dans la chambre antérieure de 1 centimètre cube de dilution.

13 mai. — On note une conjonctivité intense, avec sécrétion épaisse où on ne trouve pas de spirochètes ; la cornée, difficile à voir, est terne, dépolie, tout le fond de l'œil est trouble et rougeâtre.

15 mai. — Panophtalmie.

30 mai. — Ponction de la chambre antérieure, on retire un liquide purulent où l'on ne retrouve que des microbes banaux.

9 juin. — Atrophie marquée du globe oculaire.

LAPIN N° 10 (Femelle adulte).

Même matériel d'inoculation.

11 mai 1911. — Injection dans la chambre antérieure de l'œil gauche avec le reste du sérum (1/2 centimètre cube environ). L'animal présente les mêmes phénomènes que le précédent, seulement la phtisie oculaire est chez lui moins marquée.

LAPIN N° 11 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Sérosité d'un chancre du sillon balano-préputial, contenant d'assez nombreux spirochètes. On la dilue dans 3 centimètres cubes environ de liquide physiologique.

23 mai 1911. — Inoculation intra-cardiaque de 1 centimètre cube de ce sérum. La région cardiaque fut piquée à quatre ou cinq reprises avant de fournir du sang, et l'animal resta inerte, respirant faiblement pendant près d'un quart d'heure. Il parut cependant se remettre, mais le lendemain il fut trouvé mort dans sa cage. L'autopsie fut pratiquée le jour même, le cœur portait trois petites ecchymoses, traces des ponctions répétées qui avaient été faites. On ne retrouva aucun tréponème, ni dans le sang, ni dans le liquide obtenu par trituration de l'organe avec un peu de sérum.

LAPIN N° 12 (Femelle adulte).

Même matériel d'inoculation.

23 mai 1911. — Injection intra-cardiaque de 1 centimètre cube. L'animal resta en observation jusqu'au 20 août, sans présenter rien d'anormal. Il fut examiné plusieurs fois à partir du 22 septembre, sans qu'on pût constater la moindre lésion syphilitique.

LAPIN N° 13 (Male adulte).

Même matériel d'inoculation : Injection intra-cardiaque le même jour que les précédentes avec 1 centimètre cube de produit syphilitique.

Rien de particulier dans les mois qui suivent.

LAPIN N° 14

Même observation que le lapin n° 13.

LAPIN N° 15 (Femelle jeune).

Matériel d'inoculation : Sérosité pure d'un chancre du fourreau contenant de nombreux spirochètes.

7 juin 1911. — Inoculation cutanée ; trois scarifications sont faites dans le sillon génito-crural gauche, et chargées de virus pur. Trois autres sont faites du côté droit, à titre de témoins, sans être recouvertes de sérosité.

La cicatrisation se fait très rapidement et également des deux côtés, sauf en un point, à droite, où, pendant quelques jours, on perçoit un petit nodule gros comme une tête d'épingle, mais qui ne contient pas de spirochètes.

LAPIN N° 16 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : Grattage de chancre double du sillon balano-préputial, et dilution de la sérosité obtenue dans 1/2 centimètre cube de sérum.

15 juin 1911. — Injection intra-oculaire, après ponction de la chambre antérieure de l'œil droit avec une seringue de Pravaz.

15 juin 1911. — Larmoiement et conjonctivité intense, les paupières sont collées par un pus épais, la membrane nyctitante est rouge et très enflammée. La cornée est opalescente dans toute son étendue et présente des reflets rougeâtres, attribuables à une forte inflammation irienne.

19 juin. — Mêmes symptômes.

22 juin. — L'œil semble hypertrophié.

24 juin. — La ponction de la chambre antérieure ramène du pus, dans lequel on ne peut déceler aucun spirochète. Peu à peu les phénomènes inflammatoires régressèrent, la kératite disparut, seul l'orifice irien demeura dilaté.

A travers la pupille on n'apercevait plus que le cristallin d'un blanc laiteux tout à fait opaque. L'animal ne présentait rien d'anormal, quand, fin avril 1912, il commença à perdre l'appétit et à maigrir, des abcès du volume d'une noisette et contenant du pus apparurent en différents points du corps. La recherche de spirochètes au voisinage de ces lésions fut constamment négative. Mort spontanée de l'animal par cachexie septicémique, le 30 mai 1912.

LAPIN N° 17 (Male jeune).

Matériel d'inoculation : Sérosité pure obtenue par grattage d'un chancre du prépuce, et contenant d'assez nombreux spirochètes.

27 juin 1911. — Inoculation cutanée au niveau du scrotum. Deux scarifications sont faites sur chaque bourse, et imprégnées de sérosité pure.

La cicatrisation se fait dans les jours suivants, sans que l'animal présente autre chose que quelques ganglions inguinaux, qui disparurent en moins d'une semaine.

LAPIN N° 18 (Male jeune).

Matériel d'inoculation : Le même que pour le lapin n° 17.

27 juin 1911. — Même mode d'inoculation et même insuccès.

LAPIN N° 19 (Femelle jeune).

Matériel d'inoculation : Chancre de la grande lèvre gauche. Sérosité obtenue par grattage et renfermant des tréponèmes.

4 juillet 1911. — Sur le conseil du professeur Hoffmann, de Bonn, nous pratiquons une inoculation oculaire, puis des inoculations cutanées et muqueuses au voisinage de la vulve.

L'inoculation oculaire fut faite après ponction de l'œil droit, en introduisant un vaccinostyle, chargé de virus, dans la chambre antérieure.

Les inoculations cutanéo-muqueuses, au nombre de cinq, furent faites par scarifications.

6 juillet. — Les bords de l'incision cornéenne sont blanchâtres et légèrement éversés ; le liquide de la chambre antérieure est un peu trouble. Les lésions cutanées et muqueuses sont recouvertes d'une mince croûtelle rougeâtre qui se détache par place laissant voir une cicatrisation presque complète.

11 juillet. — Trait linéaire d'inoculation, de teinte grisâtre ; la cornée a repris sa transparence. On ne voit plus trace des lésions cutanées.

Rien d'anormal jusqu'au 18 août, ni à partir du 24 septembre.

LAPIN N° 20.

Matériel d'inoculation : Chancre de la verge, contenant de nombreux spirochètes.

22 juillet 1911. — Inoculation intra-oculaire gauche avec un vaccinostyle chargé de sérosité ; inoculations scrotales bilatérales par scarifications, sur lesquelles on étend à plusieurs reprises le produit de grattage du chancre.

26 juillet. — Trait linéaire cornéen, blanchâtre, un peu surélevé ; les phénomènes inflammatoires de début ont presque complètement disparu. Au niveau des bourses, les scarifications sont presque entièrement cicatrisées.

30 juillet. — Même état de l'œil. Guérison des inoculations cutanées.

Jusqu'au 18 août, on ne remarque rien d'anormal. L'animal cesse d'être observé jusqu'au 22 septembre. Depuis cette époque, il n'a présenté aucun symptôme de syphilis.

Troisième série.

LAPIN N° 21.

Matériel d'inoculation : Fragments de chancre de la fourchette. Spirochètes peu nombreux dans la sérosité de grattage.

8 novembre 1911. — Inoculation intra-cornéenne de l'œil gauche (introduction d'une parcelle de virus dans l'épaisseur de la cornée). Inoculation intra-oculaire de l'œil droit.

14 novembre. — OEil gauche : petit point gris, comme une tête d'épingle, au point d'inoculation.

OEil droit : L'humeur aqueuse est trouble, et la cornée semble flétrie.

18 novembre. — OEil gauche, même état.

OEil droit : kératite d'un blanc laiteux, occupant environ la moitié supérieure de la surface cornéenne, pas de vascularisation.

23 novembre. — OEil gauche, même état.

OEil droit : la tache laiteuse donne nettement l'impression d'une taie de la cornée, la recherche des spirochètes est négative.

27 novembre : OEil gauche : on ne voit presque plus le point d'inoculation.

OEil droit : même état.

1er décembre. OEil gauche guéri. OEil droit : même état.

6 décembre. — Recherche des spirochètes négative au niveau de l'œil droit. L'état depuis est resté stationnaire.

LAPIN N° 22.

Matériel d'inoculation : Chancre du fourreau, contenant d'assez nombreux spirochètes ; on prélève deux petits fragments.

23 novembre 1911. — Inoculation intra-cornéenne de l'œil gauche. Inoculation intra-oculaire de l'œil droit.

1er décembre. — A gauche, petite tache grisâtre, comme une tête d'épingle. A droite, inflammation de toute la cornée qui est rougeâtre.

6 décembre. — OEil gauche, même état ; œil droit, cornée opaline renfermant peu de vaisseaux ; iris rougeâtre.

14 décembre. — A gauche, la tache grise disparaît peu à peu. A droite, le centre de la cornée est opaque, grisâtre, avec un ou deux fins vaisseaux qui gagnent la partie supérieure du limbe et la sclérotique.

22 décembre. — A gauche, on ne constate plus qu'un petit point nuageux ; à droite, kératite très nette avec vaisseaux radiés.

La recherche des spirochètes, faite au centre de la tache est négative, elle provoque une petite ulcération qui se guérit dans les jours qui suivent.

6 janvier 1912. — Rien à gauche. A droite, cicatrice cornéenne où on ne retrouve pas de spirochètes.

LAPIN N° 23.

Matériel d'inoculation : Petites parcelles d'un syphilome de la muqueuse prépuitale. Très nombreux spirochètes.

6 décembre 1911. — Inoculation intra-cornéenne du côté gauche et intra-oculaire du côté droit.

14 décembre. — OEil gauche : petit point grisâtre à contours peu nets, de la dimension d'une tête d'épingle. OEil droit : pas d'inflammation, le fragment se voit encore dans la chambre antérieure.

22 décembre. — Même état.

6 janvier 1912. — L'œil gauche ne présente presque plus rien. A droite, légère injection péri-cornéenne, avec trouble grisâtre au limbe.

12 janvier. — OEil gauche : rien. OEil droit : même état des vaisseaux ; la tache grise est un peu épaissie et s'est étendue vers le milieu de la cornée. Elle présente de fins capillaires. La recherche des spirochètes est négative.

16 janvier. — Nouvelles recherches sans succès. Peu à peu les néo-formations vasculaires disparaissent, la tache perd la teinte grisâtre pour prendre une apparence porcelainée qu'elle gardera désormais.

LAPIN N° 24 (Jeune).

Matériel d'inoculation : Chancre induré de la grande lèvre gauche.

28 décembre 1911. — Inoculation dans la chambre antérieure du côté gauche. Formation d'une poche dans l'épaisseur de la cornée droite.

6 janvier 1912. — Réaction inflammatoire violente les jours qui suivent, surtout marquée à gauche. Conjonctivite et opacité cornéenne.

12 janvier. — Les phénomènes réactionnels ont disparu à droite ; il ne reste qu'une petite tache grisâtre. A gauche, l'inflammation conjonctivale est encore aussi intense ; l'œil semble complètement opaque et rougeâtre.

16 janvier. — Même état.

26 janvier. — L'œil gauche présente encore une opacité cornéenne totale avec opacité très marquée. La recherche des spirochètes est négative. A la partie antéro-supérieure du limbe scléro-cornéen, à droite, on note une petite taie.

2 février. — OEil droit, petite taie au point d'inoculation. OEil gauche, en voie de guérison.

8 février. — Même taie à droite. OEil gauche en voie de guérison par atrophie du globe.

16 février. — La taie de l'œil droit tend à disparaître.

LAPIN N° 25 (Jeune).

Matériel d'inoculation : Parcelle d'un chancre du fourreau provenant d'un sujet âgé de 50 ans, et datant de trois semaines. Spirochètes à l'ultra-microscope.

12 janvier 1912. — Un fragment de tissu syphilitique est enfoui dans une poche cornéenne de l'œil gauche. OEil droit non touché.

16 janvier. — Réaction inflammatoire violente avec sécrétion conjonctivale purulente. OEil droit normal.

26 janvier. — Au point d'inoculation (partie postéro-supérieure du limbe), on voit une tache noirâtre au centre d'une taie ; injection périkératique sur toute la cornée, et partant

du limbe, de petits vaisseaux fins se rendent vers le centre de la cornée, mais sans l'atteindre. Iris collé à la cristalloïde antérieure (synéchie totale de l'iris), et radiairement hémorragies de l'iris. Pannus très net sur la cornée, plus marqué en bas qu'en haut. La photophobie est encore assez intense. Recherche de spirochètes négative.

2 février. — Les lésions cornéennes régressent. Légère taie au point d'inoculation. L'iris en myosis, adhérent à la cristalloïde antérieure, présente des stries rouges dues à des hémorragies radiées. Nouvelle recherche de spirochètes, sans succès.

8 février. — La kératite est en voie de cicatrisation et il existe une large taie blanchâtre qui couvre presque toute la cornée.

LAPIN N° 26 (Jeune).

Matériel d'inoculation : Chancres multiples du fourreau chez un sujet jeune. Sérosité contenant des spirochètes.

20 janvier 1912. — Inoculation intra-cornéenne de l'œil gauche. Intra-oculaire de l'œil droit.

Réaction inflammatoire marquée les jours suivants.

2 février. — OEil gauche, synéchie irienne avec petite élevure de l'iris au point d'inoculation. Taie de la cornée.

OEil droit. Taie cornéenne dans le tiers supérieur de la cornée, moins accusée qu'à gauche. Sur le bord irien de la pupille se voit le fragment d'inoculation introduit. Pas d'inflammation. La pupille moins dilatée que de l'autre côté ne réagit pas à la lumière (synéchies postérieures ?)

8 février. — OEil droit : léger nuage à peine visible sur la cornée au point d'inoculation. Guérison presque complète. On note un point cicatriciel sur le bord pupillaire de l'iris à la partie supérieure.

OEil gauche : il reste une légère taie cornéenne au point d'inoculation. L'iris ne tient plus que par un point et tend à se détacher.

16 février. OEil gauche : iris normal, taie légère. OEil droit : guérison presque complète. Il n'a pas été fait de recherches de spirochètes.

LAPIN N° 27 (Jeune).

Même matériel d'inoculation que le précédent.

20 janvier 1912. — Inoculation intra-cornéenne à l'œil gauche. Inoculation intra-oculaire œil droit. Après les phénomènes inflammatoires du début, on note :

2 février. — OEil droit : à la partie supérieure du limbe scléro-cornéen, le fragment inoculé se voit entre la cornée et un exsudat inflammatoire de l'iris en voie de régression.

OEil gauche : taie de la cornée et réaction inflammatoire irienne marquée par une surélévation en forme de cône. Pas de synéchie postérieure.

8 février. — OEil droit, même état : lésion d'inoculation en voie de guérison, il ne reste que la taie cornéenne et une légère cicatrice sur l'iris. OEil gauche : cataracte traumatique débutant par trois points. Iris adhérent à la plaie cornéenne ; tendance à la guérison. Pas de spirochètes.

LAPIN N° 28 (Jeune).

Même matériel d'inoculation que les n°s 26 et 27.

20 janvier 1912. — Inoculation intra-cornéenne à gauche, intra-oculaire à droite. Réaction inflammatoire consécutive les jours suivants.

2 février. — OEil droit : dans la moitié supérieure de l'iris, à égale distance du bord pupillaire et du limbe, on voit le corps étranger inclus dans le tissu irien, avec un peu de réaction inflammatoire autour de lui.

OEil gauche : à la partie équatoriale et postérieure de la cornée, non loin du limbe, le corps étranger se trouve entre une taie de la cornée et une élevure de l'iris.

8 février. — OEil droit : légère cicatrice sur le limbe, iris cicatrisé complètement guéri.

OEil gauche : iris toujours adhérent à la plaie cornéenne, mais avec tendance à la guérison. Tache sur la cristalloïde antérieure (cataracte traumatique). Ponction de la chambre antérieure. Pas de spirochètes dans le liquide.

LAPINS N°s 29 et 30 (Jeunes).

Inoculés le 6 février 1912 avec des fragments de syphilides vulvaires, introduits dans la chambre antérieure de chaque côté. Ils font les jours suivants de la panophtalmie avec fonte purulente de l'œil et deviennent aveugles. Ils furent sacrifiés sans examen des yeux.

Quatrième série.

LAPIN N° 31 (Male adulte).

Matériel d'inoculation : syphilides papuleuses hypertrophiques de la région ano-génitale, non ulcérées et contenant de très nombreux spirochètes (15 à 20 par champ à l'ultra-microscope).

4 mars 1912. — Inoculation par scarifications sur la cornée de l'œil droit, avec la sérosité provenant du raclage des lésions.

Inoculation sous-scrotale bilatérale avec la sérosité obtenue par aspiration à l'aide d'une pipette.

8 mars. — Rien aux testicules, légère conjonctivite traumatique.

12 mars. — Le quadrillage cornéen se voit encore au milieu d'un nuage blanchâtre.

16 mars. — Le nuage a disparu, les scarifications ne se voient plus qu'à jour frisant et, quelques jours après, la cornée a repris son aspect normal.

12 avril. — On note au point d'inoculation, l'apparition d'un trouble blanchâtre, arrondi, ayant les dimensions d'une lentille. Sur la partie supérieure de la sclérotique se voient de fines arborisations vasculaires.

15 avril. — Opacité cornéenne franche au point inoculé. Nombreux spirochètes visibles à l'ultra-microscope et à l'encre de Chine.

On inocule aux deux yeux par scarifications cornéennes le lapin n° 34 avec le produit de raclage.

18 avril. — Présence de spirochètes.

Inoculation des lapins n°s 39 et 40 de la même manière que le n° 34.

22 avril. — On ne trouve pas de spirochètes. Il se forme au centre de la kératite une ulcération à fond grisâtre, grande comme une tête d'épingle. Néo-formation vasculaire très marquée à ce niveau.

30 avril. — Le centre de la kératite qui occupe presque toute la cornée est recouvert d'un épais tissu fibreux, où on ne retrouve pas de spirochètes.

15 mai. — Même état, présence de spirochètes sur les bords de la kératite.

1er juin. — On retrouve encore des spirochètes sur le pourtour de la cornée, mais pas au centre.

15 juin. — Même état.

1er juillet. — Tendance à la cicatrisation.

LAPIN N° 32.

Matériel d'inoculation : fragments de condylomes périanaux.

12 mars 1912. — Inoculation sous-scrotale bilatérale.

16 mars. — Vive réaction inflammatoire avec œdème des bourses, qui sont rouges et volumineuses.

20 mars. — Les parties ont repris leur état normal, sauf une induration assez marquée aux deux points d'inoculation.

30 mars. — La bourse droite présente en son milieu une ulcération de la dimension d'une lentille. En détergeant le pus concrété qui la recouvre, on trouve sur les parties latérales faiblement indurées, quelques spirochètes. La bourse gauche présente une légère induration diffuse sans spirochètes.

6 avril. — L'ulcération tend à s'étendre ; on ne retrouve pas de spirochètes ; l'induration a atteint le volume d'une noisette. A gauche, même état.

13 avril. — Recherche négative de spirochètes. L'ulcération droite a atteint la dimension d'une pièce de 0 fr. 50, elle repose sur une petite tumeur de consistance cartilagineuse. A gauche, on note aussi une petite ulcération.

17 avril. — Ablation de la tumeur scrotale droite. Un fragment est traité par la méhode de Levaditi, mais on ne trouve pas de spirochètes. L'examen de la sérosité n'en montre pas davantage, ni à l'ultra-microscope, ni à l'encre de Chine.

18 avril. — L'animal est tué, la bourse gauche est enlevée ; il existe une périorchite nette, mais où il est impossible de déceler le moindre spirochète.

LAPIN N° 33.

Même matériel et même mode d'inoculation que le précédent.

12 mars 1912. — Les réactions inflammatoires sont un peu moins vives.

30 mars. — Il existe à droite une petite ulcération reposant sur une base indurée, pourtant l'on n'y trouve pas de spirochètes.

A gauche, petit nodule où la ponction ne permet pas non plus de trouver des parasites.

6 avril. — De chaque côté, noyaux infiltrés, du volume d'un pois ; celui de droite est recouvert d'une croûte. On n'y trouve aucun spirochète.

16 avril. — Tumeur scrotale gauche du volume d'une petite noisette, non adhérente au testicule. Dans le liquide de ponction, on retrouve de nombreux spirochètes à l'ultra-microscope et à l'encre de Chine.

Il n'y a plus rien à droite.

17 avril. — Ablation de la tumeur scrotale gauche, un fragment est examiné par la méthode de Levaditi, sans montrer de spirochètes, bien que l'ultra-microscope en découvre de très nombreux.

Le reste est sectionné en huit fragments qui serviront à inoculer les lapins n°s 35, 36, 37 et 38.

18 avril. — La plaie du scrotum gauche fermée avec des agrafes de Michel, se guérit par première intention.

1er juin. — Il ne reste qu'une cicatrice linéaire. Le testicule paraît sain.

15 juin. — L'animal est sacrifié. Rien aux testicules.

LAPIN N° 34 (Jeune).

Matière d'inoculation : Raclage de la kératite du lapin n° 31.

15 avril 1912. — Inoculation cornéenne bilatérale par scarifications. Légère inflammation les jours suivants.

1er juin. — Les deux yeux ont leur aspect normal, et depuis il ne s'est encore produit aucune modification.

LAPIN N° 35 (Adulte).

Matériel d'inoculation : Fragment de syphilome scrotal du lapin n° 33.

17 avril 1912. — Inoculation sous-scrotale bilatérale. Les jours suivants, les deux fragments restent perceptibles sous la peau ; on ne note pas de réaction inflammatoire.

25 avril. — On ne sent plus que deux petits nodules comme une grosse tête d'épingle.

1er juin. — Le scrotum a repris son état normal. Pas de modifications depuis cette époque.

LAPIN N° 36 (Jeune).

Même matériel, même mode d'inoculation que le n° 35, et le même jour. Mêmes réactions inflammatoires. L'animal

est cachectique, le poil est hérissé. Il semblait que cet état de déchéance dût favoriser l'implantation du virus, mais l'animal meurt le 30 avril. Rien à l'autopsie au niveau des bourses.

LAPIN N° 37 (Adulte).

Mêmes date, matériel et technique d'inoculation que les n°s 35 et 36.

20 avril. — A droite, bourse œdématiée, grosse comme le pouce, molle, mais non rouge. A gauche, on sent sous la peau, le fragment d'inoculation qui roule sous les doigts.

2 mai. — On ne sent presque plus rien et il semble que la guérison va survenir.

11 mai. — On note du côté droit un petit nodule, gros comme un pois, auprès duquel se voit un petit pertuis grand comme une tête d'épingle, par où s'échappe un peu de pus crémeux. En recherchant dans la sérosité obtenue par aspiration du voisinage du nodule, on retrouve des spirochètes.

18 mai. — La lésion paraissant régresser, quoique contenant encore des spirochètes, est extirpée et inoculée aux lapins n°s 41 et 42. La cicatrisation se fait par première intention. Depuis, l'animal n'a plus présenté aucune lésion.

LAPIN N° 38 (Adulte).

Mêmes matériel technique et date d'inoculation que les trois numéros précédents.

20 avril 1912. — Pas de réactions inflammatoires. Les

bourses ont conservé leur fragment d'inoculation qu'on sent rouler sous les doigts.

2 mai. — A droite, on ne sent plus rien ; le fragment du côté gauche semble un peu augmenté de volume.

11 mai. — Bourse droite normale. A gauche, on sent une petite tumeur grosse comme un pois. Plusieurs recherches de spirochètes demeurent sans résultats.

18 mai. — La tumeur a complètement disparu. Depuis, l'animal reste en observation.

LAPIN N° 39 (Male jeune).

Matériel d'inoculation : Produit de raclage de la kératite du lapin n° 31.

18 avril 1912. — Inoculation cornéenne bilatérale par scarifications.

20 avril. — Pas d'inflammation, léger quadrillage blanchâtre, peu net à droite, plus marqué à gauche.

24 avril. — Les deux yeux ont repris leur apparence normale. Depuis, l'animal n'a presenté aucune réaction.

LAPIN N° 40 (Femelle jeune).

Mêmes matériel, technique et date d'inoculation que le précédent.

20 avril 1912. — Légère conjonctivite. Les scarifications sont plus nettes que chez le précédent.

24 avril. — Toute trace d'inoculation a disparu, les deux yeux restent normaux jusqu'au :

25 juin. — Apparition de quelques vaisseaux à la partie supérieure de la sclérotique de l'œil droit et petite tache grisâtre au point d'inoculation sur la cornée. L'œil gauche est sain.

29 juin. — Kératite parenchymateuse à droite, nettement constituée et contenant de nombreux tréponèmes.

LAPIN N° 41 (Male jeune).

Matériel d'inoculation : Fragments d'un chancre du scrotum du lapin n° 37.

18 mai 1912. — Inoculation sous-scrotale bilatérale.

22 mai. — On sent encore les deux fragments sous la peau, pas d'inflammation.

28 mai. — Du côté gauche, le fragment diminue; à droite, il tend, au contraire, à augmenter.

4 juin. — Bourse gauche normale. Petite induration ulcérée de la bourse droite, renfermant d'assez nombreux tréponèmes.

10 juin. — Même état, présence de tréponèmes.

15 juin. — Guérison complète de la lésion qui n'est plus marquée que par une petite cicatrice blanchâtre. Depuis, aucun symptôme de syphilis ne s'est manifesté.

LAPIN N° 42 (Male jeune).

Mêmes matériel, technique et date d'inoculation que le précédent.

22 mai 1912. — Les fragments sont encore perceptibles sous la peau.

28 mai. — Au point où s'est faite l'inoculation scrotale, on note du côté gauche une plaque dure, blanchâtre, grosse comme une petite lentille.. Bourse droite normale.

4 juin. — Recherche positive des spirochètes dans l'induration scrotale gauche.

10 juin. — La lésion a presque complètement disparu.

15 juin. — Elle est entièrement cicatrisée. Depuis, rien de particulier à mentionner.

Vu :
Nancy, le 11 juillet 1912.
Le Président de la thèse,
SPILLMANN.

Nancy, le 12 juillet 1912.
Le Doyen,
GROSS.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 13 juillet 1912.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. ADAM,
Correspondant de l'Institut.

CONCLUSIONS

1° La syphilis est inoculable au lapin ; elle semble pouvoir se transmettre indéfiniment d'animal à animal.

2° Le matériel d'inoculation le plus virulent est constitué par de la sérosité ou des fragments d'accidents initiaux et de syphilides papulo-hypertrophiques. Leur virulence dépend de leur richesse en spirochètes vivants. Les autres lésions et organes syphilitiques ont aussi donné des résultats positifs, mais infiniment moins que d'insuccès ; les cultures de tréponèmes, très difficiles à réaliser, peuvent aussi provoquer des lésions spécifiques.

3° Le virus syphilitique semble gagner en activité par des passages répétés, ainsi qu'en témoignent le plus grand nombre de lésions obtenues et la diminution de la période d'incubation.

4° La syphilis est surtout inoculable à l'œil, au scrotum et au testicule du lapin ; elle y détermine des réactions locales. Les injections de liquides riches en tréponèmes, dans la circulation sanguine, peuvent, mais plus rarement, provoquer des manifestations généralisées.

5° La morphologie des lésions primaires obtenues se rapproche assez de celle du syphilome humain, surtout au niveau du scrotum. Les caractères histologiques sont les mêmes ; ils consistent surtout en une mononucléose très marquée du type lymphocytaire, avec tendance à l'infiltration périvasculaire.

6° Le virus peut quelquefois se généraliser à toute l'économie, sans provoquer de lésions cutanées, ainsi que le prouvent la présence d'adénopathies en certains cas, et l'inoculation positive des organes hématopoiétiques d'animaux ne présentant que des accidents localisés. Quand des manifestations cutanées surviennent au cours de la syphilis généralisée, elles consistent surtout en tumeurs gommeuses du museau et de la queue.

7° La nature syphilitique des lésions obtenues ne doit être affirmée qu'après la découverte du tréporème (et pour cela l'ultramicroscope est le procédé de choix), ou après une inoculation nettement positive à un autre animal.

8° Le lapin paraît être tout à fait approprié aux diverses recherches de la syphilis expérimentale ; il a déjà fourni quelques résultats et semble appelé à éclairer bien des points encore obscurs de la syphilis humaine (immunisation, vaccination, etc...).

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Arnheim. — Kulturversuche der Spir. pall. (Dermatol. Centralbl. 1909, p. 290).

Bertarelli. — Ueber die Transmission der Syphilis auf das Kaninchen (Centralbl. f. Backter. 1906. Bd. 41, Ht 3, S 320).

— (Id. 1907, Bd. 43, Ht, S 238).

— Das Virus der Hornhaut syphilis des Kaninchens und die Empfanglichkeit der unteren Affenarten und der Meerschweinchen für dasselbe (Centralbl. f. Bakter. 1907. Bd. 43, Ht. 5. S 448).

Blumenthal. — Berlin. Klin. Woch., 1911, n° 32.

Bruckner et Galasesco. — Chancres Sp. de la peau chez les lapins (Réunion biol. de Bucharest du 16 drcembre 1909).

— (Comptes rendus de la Société de Biologie, 21 janvier 1910. N° 2, p. 74).

— Orchite Sp. chez le lapin par cultures impures de spirochètes (Comptes rendus de la Société de Biologie LXVIII, p. 684, 17 mars 1910).

Burnier. — La culture du Spir. pallida (Paris méd., n° 4, 2 mars 1912).

Chirivino (V.). — Ancora interno alla sifilide sperimentale del Coniglio (Riforma medica. 17 oct. 1910, p. 1162).

Feilberg (Mlle Johanne). — Contribution à l'étude de la Sp. expérimentale (Annales de Dermat. et de Syphilig., mai 1912, n° 5, p. 269).

Galli Valerio et Vera Salomon. — Die syphilitische Keratitis des Kaninchens (Centralbl. f. Bakter. 1 orig., t. XLV, 8 oct. 1907, p. 37-44).

Grouven. — Ueber klinisch erkennbare allgemeine Syphilis beim Kaninchen (IX Kongress d. deutsche dermat. Gesells. 1908).

— Ueber bemerkenswerte Resultate der Syphilis impfung beim Kaninchen (Med. Klinik 1908).

— Des accidents syphilitiques secondaires chez le lapin (Dermat. Zeitschrift 1910, Bd. 17).

— La Sp. secondaire des singes inférieurs et des lapins (Münch. Med. Woch., n° 17, 25 avril 1911).

— Essais de vaccination chez le lapin sp. (Deut. Med. Woch., 7 sept. 1911).

Greef et Clausen. — Spirochaete pallida bei experimentell erzeugter interstieller Hornhautentzündung (Deut. Med. Woch., 1906, S 1454).

— XXX Cong. allem. d'Ophtalmologie de Heidelberg (Août 1906).

Haensell (E.). Vorläufige Mitteilung über Versuche von Impfsyphilis des Iris und Cornea des Kaninchenauges (Graefes Arch. f. Ophtalm. 1881. Bd. 111, 3 Abt S 95-100).

Hoffman (E.). — Dermat. Zeitschr. 1906, S 563.

— Demonstration eines Kaninchens mit Keratitis syphilitica (12 passages) und eines Seidenaeffchens (Hapale) mit Initialaffecten an den Augenbrauen und dem Genitale (3 passages) (Communic. à la Soc. de Méd. de Berlin, 25 juin 1907).

— Soc. de Méd. int. de Berlin, 18 mai 1908.

Verhandlungen d. deut. dermat. Gesells. IX Congrès, S 146, juin 1908.

— Deutsch. Med. Woch, n° 30, 1908, p. 1335.

— Erfolgreiche Uebertragung von syphilis Spirochæten, auf das Meerschweinchen (Deutsch. Med. Woch., n° 22 1910).

— Communication sur la Sp. expérimentale (Münch. Med. Woch., 28 mars 1911, n° 13).

— Die Uebertragung der Syphilis auf Kaninchen mittels reingezüchteten Spirochæten (Deut. Med. Woch., n° 34, 23 août 1911, p. 1546).

— Die Reinzüchtung der Spir. pallida (Berlin. Klin. Woch., 27 nov. 1911, p. 2160).

Hoffman (E.) et Bruning. — Gelungene Uebertragung der Syphilis auf Hunde (Deut. Med. Woch., 1907. S 553).

Jeanselme et Touraine. — Action du sérum humain sur le Treponema pallidum. Essais de séro-agglutination de la Sp. (Journ. Med. Français, 15 oct. 1911, n° 10).

Koch. — Sp. testiculaire expérimentale du lapin par inoculation de tissu sp. congénital (Berlin. Klin. Woch., 25 juillet 1911, p. 1404).

Kraus und Volk. — Vorhandlungen d. deut. derm. Gesells., IX Kongress. S 244, 1908).

Levaditi. — La syphilis, 1909.

Levaditi et Yamanouchi. — Récidive de la kératite syphilitique du lapin (Bull. de la Soc. de Biol., 7 mars 1908).

— Transmission de la syphilis au chat (Acad. des Sciences, 25 mai 1908).

— Inoculation de la syphilis au prépuce du lapin (Bull. de la Soc. de Biol., 30 mai 1908, p. 957).

Levaditi et Stanesco. — Culture de deux sp. chez l'homme (Bull. de la Soc. de Biol., 1er juillet 1909, p. 188).

Levaditi et Twort. — Mode d'action de l'arséno-benzol sur les tréponèmes et les lésions sp. (comptes rendus de la Soc. de Biol., 1910, t. LXVIII, n° 38, p. 633).

Lévy-Bing et Laffont. — La Sp. expérimentale.

Lévy-Bing et Emery. — Diagnostic de la Sp. par l'ultramicroscope (Clinique 1909, p. 515).

Metchnikoff et Roux. — Etudes expérimentales sur la syphilis (Annales de l'Institut Pasteur, 1903, p. 809. 1904, p. 1).

Mezinescu (D.). — Hodensyphilome bei Kaninchen nach Impfung mit Syphilitischen-Virus (Deut. Med. Woch., 1910, n° 22).

Milian. — La dermatologie et la syphiligraphie en 1912 (Paris Méd., n° 14, 2 mars 1912).

Milian et Roussel. — Les kératites syphilitiques du lapin (Progrès Méd., 16 janv. 1909).

Muhlens (P.). — Beitrag zur experimentellen Kaninchenhornhautsyphilis (Deut. Med. Woch., n° 35, septembre 1906).

— Untersuchungen über Sp. pall. und einige Spirochætenarten insbesondere in Schnitten (Centralbl. f. Bakter. Bd. 45, Ht. 6 et 7).

— Reinzüchtung einer Spirochæte (Sp. pall.) aus einer syphilitischen Drüse (Deut. Med. Woch., n° 29, 22 juillet 1909, p. 1261).

— Ueber Züchtungsversuche der Spirochæte pall. und Spirochæte refringens, sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochæten (Klin. Jahrbuch, 1910, n° 23, p. 339).

Neisser (A.). — Die experiment. Syphilisforschung (Berlin, 1906).

— Verhandl. d. deut. derm. Gesells. (IX Kongress, S 8-11).

Noguchi. — Réaction cutanée à la luétine (The Journ. of exper. Med., 1911, Bd. 14, 4-6).

— Cultivation of pathogenic Treponema pallidum (Journ. of Amer. Med. Assoc., LVIII, 8 juillet 1911, p. 103).

— Méthode de culture pure d'un tréponème non pathogène (The Journ. of exper. Med., vol. XIV, n° 7, août 1911).

- Production d'orchite sp. chez les lapins à l'aide de culture pure de tréponème pallidum (Presse Méd., n° 63, 9 août 1911).

Ossola. — Sulle seroreazioni di Wassermann e di Porgès, nei conigli sifilitici (Bioch. e Terap. sperim., 1909, fascic. VI).

Soc. Méd. Chir. de Paris, 5 sept. 1908, p. 659.

Parodi. — Centralbl. für Bakter. Orig., 1906, p. 428.

Pinard (M.). — L'immunité dans la Sp. (Thèse de Paris, 1910).

Roussel. — Etude sur la syphilis du lapin (Thèse de Paris, 1909).

Schereschewsky. — Transmission de la syphilis au lapin au moyen de cultures pures de Sp. humain (Deut. Med. Woch., n° 39, 28 sept. 1911).

— Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Spir pall. Deut. Med. Woch., 1909, n° 38, p. 1652).

— Experimental data in Syphilis (Med. obozr. Mosc., 1909, 42-50).

— Züchtung der Spirochæte pallida (Deut. Med. Woch., 1909, 13 mai, p. 835).

— Erkennung des Syphiliserregers auf dem Wege der Züchtung der Sp. pall. (Berlin. Klin. Woch., 1910, p. 1927).

Scherber (G.). — Durch Syphilisimpfung erzeugte Keratitis parenchymatosa beim Kaninchen (Wien. Klin. Woch., n° 24, S 726).

Scherber (G.) und Von Benedek.

— Ueber experimentelle Keratitis parenchymatosa beim Kaninchen (Verhandl. d. deut. derm. Gesells., IX Kongress, S 255).

Schucht. — Zur experimentellen Uebertragung der Syphi-

lis auf Kaninchenaugen (Münch. Med. Woch., 1907, n° 3, S 110).

Schulze (W.). — Silberspirochæte (Berlin. Klin. Woch., n° 15, sept. 1906).

— Impfungen mit Cytorrhyctes luis an Kaninchenaugen (Med. Klin., 1905, S 466).

— Das Kanincheniris (Beit. zur pathol. Anatomie u. allgem. Pathol., 1906, 39, S 180).

— Impfungen mit Luesmaterial an Kaninchenaugen (Klin. Monatblætter f. Augenheilkunde, 1905, Bd. 2, S 253).

— Injection de mat. syphilitique dans l'œil des cobayes (Klin. Monatblætter f. Augenheilkunde, 7 sept. 1905).

Selenen. — Zur Morphologie der Spirochæte pallida, Ring- und Sternformen derselben (Centralbl. für Bakter. LIVII, 1910).

Siegel (J.). — Untersuchungen über die Aetiologie der Pocken- der Maul- und Klauenseuche des Scharlachs und der Syphilis (Med. Klin., 1905, S 446).

Simonelli. — La cornée Sp. du lapin et la W. R. (Gazetta ospedali ac della cliniche, 26 juillet 1908, n° 89).

Sowade. — Allgemeinerkrankung durch intrakardial Kulturimpfung (Deut. Med. Woch., 1911, n° 15, p. 682).

— Ueber Spirochæte pall. Kulturimpfungen (Deut. Med. Woch., 1911, n° 42, p. 1934).

Spengler. — Corresp.-Bl. f. Schweizærzte, 30 mai 1911.

Spielmeyer. — Münch. Med. Woch., 27 nov. 1906, n° 48. p. 2338.

Tomasczewski. — Ueber Kaninchen und Meerschweinchen syphilis (Derm. Zeitsch., Bd. XVIII, 1911, Steff. 1, p. 7).

— Ueber eine einfache Methode bei Kaninchen Primæraffecte zu erzeugen (Deut. Med. Woch., n° 32, 1910).

— Uebertragung der experiment. Augensyphilis des Kaninchens von Tier zu Tier.

Ueber Ergebnisse der Superinfection bei der Syphilis der Kaninchen (Berlin. Klin. Woch., n° 31, 1910).

Verhandlungen der freien Vereinigung f. Mikrobiol., 21 mars 1910).

Gesellsch. d. Charité-Aerzte, 2 juin 1910 (Berlin. Klin. Woch., 1912, p. 33).

Truffi. — Uebertragung der Syphilis auf das Kaninchen (Centralbl. f. Bakter, 1909, n° 52, p. 555 à 565).

— Biochimica e terapia sperimentale, 1910, I, f. VII.

— Neue Untersuchungen ueber die Syphilis des Kaninchens (Med. Klinik., 1910, p. 7).

— Ueber die Uebertragung der Syphilis auf das Meerschweinchen (Berlin. Klin. Woch., 1910, n° 34, S 1587).

— Sur la réceptivité du lapin aux réinfections syphilitiques (Centralbl., f. Bakter, L. IV, 1910, 337-341).

— Essai d'immunisation contre la Sp. chez les lapins (Centralbl. für Bakter, L. IV, 145-150, 1910).

Uhlenhuth. — Experim. Grundlagen der Chemotherapie der Spirochætenkrankheiten, 1911.

Uhlenhuth, Hoffman (E.) et Weidanz. — Ueber die præventive Wirkung der Atoxyl bei experimentellen Affen- und Kaninchensyphilis (Deut. Med. Woch., 26 sept. 1907, p. 1590).

Uhlenhuth et Manteuffel. — Chemoterap. Versuche mit einigen neueren Atoxylpraeparaten bei Spirochætenkrankheiten (Zeitschr. f. Imm forsch., 1908, p. 108-132).

Uhlenhuth et Mulzer. — Demonstration einer experimentellen Hodensyph. des Kaninchens (Centralbl. f. Bakter. 1 Abt, 1909, p. 107).

— Ueber experimentelle Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung der Impfsyphilis des Hodens (Arbeit. an der Kaiserl. Gesund, 1909, b. 33).

— Zur experimentellen Kaninchen und Affensyphilis (Berlin. Klin. Woch., 1910, n° 25).

— Allgemeinsyphilis bei Kaninchen und Affen nach intravenœser Impfung (Arbeit. an d. Kais. Gesund, 1910, Bd. 34).

— Infection syphilitique généralisée chez le lapin (Deut. Med. Woch., 1911, n° 2, 12 janv.).

— Ueber die experimentellen Impfsyphilis der Kaninchen (Berlin, Klin. Woch., n° 15, 10 avril 1911).

— Inoculation avec succès de sang, sérum sanguin et sperme de syphilitiques dans les testicules de lapins (Berlin. Klin. Woch., n° 4, 22 janv. 1912).

— Ueber die histopathologischen Veranderungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis (Deut. Med. Woch., n° 23, 6 juin 1912).

Vanzetti et Ferruchio. — Recherches expérimentales sur les artérites et anévrismes Sp. (Arch. des mal. du cœur, mars 1912).

Wasserman, Neisser et Bruck. — Deutsch. Med. Woch., 1906, n° 19.

Wiman (A.). — Ein Fall von Keratitis bei einigen jungen Kaninchen (Arch. f. Derm., 1908, Bd 93, S 379).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 5
CHAPITRE Ier. — Historique 10
CHAPITRE II. — Matériel d'inoculation 19
I. — Lésions syphilitiques humaines 20
II. — Lésions syphilitiques animales 31
III. — Cultures de spirochètes 35
CHAPITRE III. — Technique opératoire 38
I. — Précautions préliminaires 39
II. — Modes d'inoculation 41
Voie oculaire 41
Voie sous-cutanée 44
Voie testiculaire 46
Voie sanguine 46
III. — Période post-opératoire 48
CHAPITRE IV. — Etude clinique et anatomo-pathologique 55
I. — Durée de l'incubation 56
II. — Morphologie des lésions 59
Primaires 59
Généralisées 68
III. — Structure histologique 71
CHAPITRE V. — Résultats fournis par la syphilis expérimentale du lapin 76
I. — Etiologie 76
II. — Pathogénie 80
III. — Diagnostic 83
IV. — Thérapeutique 87
V. — Immunité 91
CHAPITRE VI. — Recherches personnelles 95
CHAPITRE VII. — Observations 100
CONCLUSIONS 126
BIBLIOGRAPHIE 129

Nancy. — A. CRÉPIN-LEBLOND 21, Rue Saint-Dizier.

IMPROBVS
LABOR
OMNIA
VINCIT